

7624 - 2020

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА Авастин® (Avastin®)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Авастин, 100 мг/4 мл, 400 мг/16 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий
концентрат для приготовления раствора для инфузий

Международное непатентованное название

Бевацизумаб/Bevacizumab

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бевацизумаб

Бевацизумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, получаемым по технологии рекомбинантной ДНК в клетках яичников китайского хомячка.

Каждый мл концентрата содержит 25 мг бевацизумаба*.

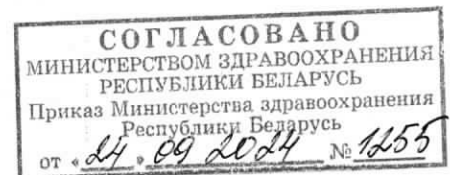
Каждый флакон 4 мл содержит 100мг бевацизумаба.

Каждый флакон 16 мл содержит 400мг бевацизумаба

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.



Описание

Прозрачная или опалесцирующая жидкость, бесцветная или светло-коричневого цвета.

4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

4.1 Показания к применению

Метастатический колоректальный рак

Препарат Авастин® показан для терапии первой линии пациентов с метастатической карциномой толстой или прямой кишки в комбинации со следующей химиотерапией:

- 5-фторурацил/фолиниевая кислота;
- 5-фторурацил/фолиниевая кислота/иринотекан;
- капецитабин/оксалиплатин (XELOX).

Препарат Авастин® показан для применения в комбинации с режимом химиотерапии, содержащим иринотекан или оксалиплатин во второй линии терапии пациентов с метастатической колоректальной карциномой с предшествующей оксалиплатин- либо иринотекан-содержащей химиотерапией с применением препарата Авастин® либо без него.

Метастатический рак молочной железы

Препарат Авастин® (бевацизумаб) в комбинации с паклитакселом показан для первой линии терапии взрослых пациентов с HER2-негативным метастатическим раком молочной железы. Препарат Авастин® (бевацизумаб) в комбинации с капецитабином показан для первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим раком молочной железы, у которых лечение другими вариантами химиотерапии, включая таксаны и антрациклины, не считается подхо-

дающим. У пациентов, получивших таксан- и антрациклин-содержащие режимы адъювантной химиотерапии в течение последних 12 месяцев, лечение препаратом Авастин® в комбинации с капецитабином должно быть исключено.

Для получения дополнительной информации, касающейся рецепторного статуса человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), обратитесь к разделу 5.1.

Распространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ)

Препарат Авастин® в комбинации с цисплатин- и гемцитабин-содержащей химиотерапией показан в терапии первой линии пациентов с неоперабельным, распространенным, метастатическим или рецидивирующим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ).

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак

Препарат Авастин® в комбинации с интерфероном альфа-2а показан в качестве терапии первой линии пациентов с распространенным и/или метастатическим почечно-клеточным раком, перенесших нефрэктомия.

Глиобластома (IV степень злокачественности по классификации ВОЗ)

Препарат Авастин® в качестве монотерапии показан для лечения пациентов с рецидивирующей глиобластомой (IV степени злокачественности по классификации ВОЗ) после терапии темозоломидом.

Препарат Авастин® показан в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с прогрессирующей глиобластомой (IV степени злокачественности по классификации ВОЗ), после предшествующей терапии, включавшей химиотерапию темозоломидом. Оценка эффективности основана на объективном улучшении. Нет доступных данных, демонстрирующих облегчение симптоматики, обусловленной болезнью, или выживаемости при использовании препарата Авастин®.

Рак яичников

Пациенты, ранее не получавшие терапию

Препарат Авастин® в комбинации с карбоплатином и паклитакселом показан для лечения ранее не получавших терапии пациенток, страдающих раком яичников (III и IV стадии по FIGO), у которых полная резекция опухоли была невозможна и у которых польза от последующего хирургического вмешательства после химиотерапии (second-look surgery – повторное плановое хирургическое вмешательство с интервальной циторедукцией) маловероятна.

Пациенты с рецидивами, чувствительные к препаратам платины

Препарат Авастин® в комбинации с карбоплатином и гемцитабином или с карбоплатином и паклитакселом показан для лечения пациенток с платиночувствительным рецидивом эпителиального рака яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком (период без платины должен составлять не менее 6 месяцев).

Препарат Авастин® в комбинации с паклитакселом, топотеканом или пегилированным липосомальным доксорубицином показан для лечения пациентов с платино-резистентным рецидивирующим раком эпителия яичника, фаллопиевой трубы или первичным перитонеальным раком, которые ранее получили до двух режимов химиотерапии и не получали предшествующей терапии бевацизумабом или другими ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (см. Раздел 5.1).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Рак шейки матки

Препарат Авастин® показан в сочетании с химиотерапией (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Рак шейки матки») для лечения пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки (см. Раздел 5.1).

4.2 Дозирование и способ введения

Введение препарата Авастин® следует осуществлять под контролем квалифицированного врача, обладающего опытом применения противоопухолевых лекарственных средств.

Метастатический колоректальный рак

Рекомендуемая доза препарата Авастин®, вводимого в виде внутривенной инфузии, составляет:

Терапия первой линии: 5 мг/кг массы тела один раз в 2 недели или 7.5 мг/кг массы тела один раз в 3 недели.

Терапия второй линии: 5 мг/кг либо 10 мг/кг массы тела один раз в 2 недели или 7.5 мг/кг либо 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели.

Рекомендуется продолжать лечение препаратом Авастин® до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности.

Метастатический рак молочной железы

Рекомендуемая доза препарата Авастин® составляет 10 мг/кг массы тела один раз в 2 недели или 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии. Рекомендуется продолжать лечение препаратом Авастин® до прогрессирования злокачественной опухоли или до развития неприемлемой токсичности.

Распространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ)

Авастин® назначается дополнительно к цисплатин- и гемцитабин-содержащей химиотерапии вплоть до 6 циклов лечения. Затем лечение препаратом Авастин® продолжается в виде монотерапии до прогрессирования заболевания.

Рекомендуемая доза препарата Авастин® в комбинации с химиотерапией на основе цисплатина и гемцитабина составляет 7.5 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии.

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак

Рекомендуемая доза препарата Авастин® составляет 10 мг/кг массы тела один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии.

Рекомендуется продолжать лечение препаратом Авастин® до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности.

Глиобластома (IV степень злокачественности по классификации ВОЗ)

Рекомендуемая доза препарата Авастин® составляет 10 мг/кг массы тела каждые 2 недели в виде внутривенной инфузии. Рекомендуется продолжать лечение препаратом Авастин® до прогрессирования заболевания. Доза 15 мг/кг каждые 3 недели не подтверждена представленными данными.

Рак яичников

Пациенты, ранее не получавшие терапию:

Авастин® применяется в комбинации с карбоплатином и паклитакселом вплоть до 6 циклов лечения. Затем препарат Авастин® вводится или в течение 15 месяцев, или до прогрессиро-

вания заболевания, в зависимости от того, что наступит раньше. Рекомендуемая доза препарата Авастин® составляет 7.5 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии.

Пациенты с рецидивами, чувствительные к препаратам платины:

Авастин® применяется в комбинации с карбоплатином и гемцитабином в течение 6-10 циклов или в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в течение 6-8 циклов лечения. Затем препарат Авастин® вводится до прогрессирования заболевания. Рекомендуемая доза препарата Авастин® составляет 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии.

Платино-резистентные пациенты с рецидивами:

В комбинации с паклитакселом, топотеканом (применяемым еженедельно) или пегилированным липосомальным доксорубицином, рекомендованная доза препарата Авастин® 10 мг/кг массы тела при применении один раз в 2 недели внутривенной (в/в) инфузией. В комбинации с топотеканом (применяемым в 1-5 дни каждые 3 недели), рекомендованная доза препарата Авастин® составляет 15 мг/кг массы тела один раз в три недели в/в инфузией. Рекомендуется продолжать лечение препаратом Авастин® до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности (см. раздел 5.1, исследование MO22224).

Рак шейки матки

Авастин® применяется в комбинации с паклитакселом и цисплатином или паклитакселом и топотеканом. Рекомендованная доза препарата Авастин® – 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в/в инфузией.

Рекомендуется продолжать лечение препаратом Авастин® до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности (см. раздел 5.1).

Особые указания по дозированию

Пациенты пожилого возраста

Корректировки дозы для пациентов пожилого возраста ≥65 лет не требуется.

Почечная недостаточность

Безопасность и эффективность препарата Авастин® у пациентов с почечной недостаточностью не изучались (см. раздел 5.2).

Печеночная недостаточность

Безопасность и эффективность препарата Авастин® у пациентов с печеночной недостаточностью не изучались (см. раздел 5.2).

Дети и подростки

Безопасность и эффективность препарата Авастин® у детей до 18 лет не установлены. Доступные на сегодняшний день данные описаны в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, но рекомендации касательно дозировки не могут быть даны.

Бевацизумаб не предназначен к использованию в педиатрической популяции для лечения злокачественных новообразований толстой кишки, прямой кишки, молочной железы, легких, яичников, фаллопиевых труб, шейки матки и почек.

Общие положения

Начальное введение препарата Авастин® следует проводить в течение 90 минут в виде внутривенной инфузии. Если первая инфузия переносится хорошо, вторую инфузию можно проводить в течение 60 минут. Если инфузия и в течение 60 минут переносится хорошо, все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут.

Нельзя вводить препарат в виде быстрой внутривенной инфузии или болюса.

Не рекомендуется снижать дозу препарата Авастин® из-за нежелательных явлений. В случае необходимости лечение препаратом Авастин® следует полностью или временно прекратить как в разделе 4.4.

Предосторожности при обращении или введении препарата

Инструкции по разведению лекарственного средства перед применением смотрите в разделе 6.6. Растворы лекарственного средства Авастин® для инфузий не следует ни вводить, ни смешивать с растворами глюкозы. Данное лекарственное средство нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением средств, указанных в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или любому вспомогательному веществу, перечисленных в разделе 6.1.

Повышенная чувствительность к клеточным продуктам ЯКХ (яичника китайского хомячка) или другим рекомбинантным человеческим или гуманизированным антителам.

Беременность (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности

Отслеживаемость:

Для обеспечения возможности отслеживания биологических лекарственных средств рекомендуется документировать торговое наименование и номер серии для каждого случая лечения.

Перфорация желудочно-кишечного тракта и свищи (см. раздел 4.8.)

Пациенты, получающие Авастин®, могут подвергаться повышенному риску развития перфорации желудочно-кишечного тракта и перфорации желчного пузыря. Интраабдоминальный воспалительный процесс может быть фактором риска перфораций желудочно-кишечного тракта у пациентов с метастатической карциномой толстой или прямой кишки, поэтому применять препарат у этих пациентов следует с осторожностью. Предшествующая лучевая терапия является фактором риска перфорации ЖКТ у больных, получающих терапию препаратом Авастин® в связи с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком яичников; все пациенты с перфорацией ЖКТ ранее проходили лучевую терапию. При развитии перфорации желудочно-кишечного тракта лечение препаратом Авастин® необходимо прекратить.

Кишечно-влагалищные свищи в исследовании GOG-0240

Пациентки, получающие терапию препаратом Авастин® в связи с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки, подвержены повышенному риску образования свищей между влагалищем и любым отделом желудочно-кишечного тракта (кишечно-влагалищный свищ). Предшествующая лучевая терапия является основным фактором риска образования кишечново-влагалищных свищей; все пациентки с кишечново-влагалищными свищами ранее проходили лучевую терапию. Рецидив опухоли в поле предшествующей лучевой терапии является дополнительным фактором риска образования кишечново-влагалищного свища.

Свищи вне желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.8.)

У пациентов, получающих Авастин[®], существует повышенный риск образования свищей. Следует отменить терапию препаратом Авастин[®] при возникновении трахео-эзофагеального (ТЭ) свища или другого свища 4 степени тяжести. Имеются только ограниченные сведения о продолжении применения препарата Авастин[®] у пациентов со свищами других локализаций. В случае возникновения внутреннего свища вне желудочно-кишечного тракта, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Авастин[®].

Осложнения при заживлении ран (см. раздел 4.8.)

Авастин[®] может отрицательно влиять на процесс заживления ран. Были зарегистрированы серьезные осложнения заживления ран, включая осложнения в области анастомоза с летальным исходом.

Лечение препаратом Авастин[®] следует начинать не менее чем через 28 дней после обширного хирургического вмешательства или при полном заживлении хирургической раны. При развитии во время лечения осложнений, связанных с заживлением ран, Авастин[®] необходимо временно отменить до полного заживления ран. Терапию препаратом Авастин[®] следует временно прекратить в случае проведения планового оперативного вмешательства.

Сообщалось о редких случаях некротизирующего фасциита, в том числе о редких случаях со смертельным исходом, связанных с приемом препарата Авастин[®]. Большинство случаев отмечены у пациентов с факторами риска, такими как, осложненное заживление ран, перфорация желудочно-кишечного тракта или образование фистулы. Терапию препаратом Авастин[®] необходимо отменить у пациентов с некротизирующим фасциитом и немедленно назначить соответствующее лечение.

Артериальная гипертензия (см. раздел 4.8.)

У пациентов, получавших лекарственное средство Авастин[®], наблюдали повышение частоты возникновения артериальной гипертензии. Клинические данные по безопасности указывают на дозозависимость частоты возникновения гипертензии. У пациентов с гипертензией в анамнезе, ее следует адекватно контролировать до начала лечения препаратом Авастин[®]. Отсутствуют данные о влиянии препарата Авастин[®] у пациентов с нелеченой гипертензией на момент начала противоопухолевой терапии. Рекомендуется контролировать артериальное давление во время терапии препаратом Авастин[®].

В большинстве случаев артериальную гипертензию удавалось адекватно контролировать стандартной антигипертензивной терапией с индивидуальным подходом. Терапию препаратом Авастин[®] необходимо прекратить в случае невозможности адекватно контролировать клинически значимую гипертензию с помощью гипотензивной терапии или в случае развития гипертонического криза или гипертензивной энцефалопатии.

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ) (см. раздел 4.8.)

Сообщалось о редких случаях при лечении препаратом Авастин[®], когда наблюдались признаки и симптомы, соответствующие синдрому обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ), редкому неврологическому заболеванию со следующими признаками и симптомами: эпилептические припадки, головная боль, измененное психическое состояние, нарушение зрения или корковая слепота, сопряженные с гипертензией или без нее. Диагноз СОЗЛ должен быть подтвержден томографией головного мозга, предпочтительно магнитно-резонансной томографией (МРТ). В случае развития СОЗЛ рекомендуется назначить лечение специфических симптомов, в том числе гипертензии, и отменить препарат Авастин[®]. Безопасность повторного назначения препарата Авастин[®] у пациентов с перенесенным СОЗЛ, не установлена.

Протеинурия (см. раздел 4.8.)

У пациентов с артериальной гипертензией, получающих терапию препаратом Авастин[®], может иметь место повышенный риск развития протеинурии. Имеются данные, которые дают основания полагать, что протеинурия любой степени («Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института онкологии США» [NCI-CTCAE v.3]) может зависеть от дозы. До начала и при проведении терапии рекомендуется проводить мониторинг протеинурии посредством анализа мочи с помощью индикаторной полоски.

У 1.4% пациентов, получавших Авастин[®], наблюдалась протеинурия 4 степени (нефротический синдром).

При развитии нефротического синдрома терапию препаратом Авастин[®] следует отменить навсегда.

Артериальная тромбоэмболия (см. раздел 4.8.)

В клинических исследованиях частота возникновения артериальной тромбоэмболии, в том числе инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА) и инфаркта миокарда при лечении препаратом Авастин[®] в комбинации с химиотерапией, была выше, чем при использовании только химиотерапии.

Пациенты в возрасте старше 65 лет, с артериальной тромбоэмболией в анамнезе, сахарным диабетом, при терапии препаратом Авастин[®] в комбинации с химиотерапией, подвержены повышенному риску возникновения артериальной тромбоэмболии во время проведения противоопухолевой терапии. Поэтому рекомендуется проявлять осторожность при лечении таких пациентов препаратом Авастин[®].

При возникновении артериальной тромбоэмболии терапию препаратом Авастин[®] необходимо прекратить.

Венозная тромбоэмболия (см. раздел 4.8.)

Во время лечения препаратом Авастин[®] имеется риск возникновения случаев венозной тромбоэмболии, в том числе легочной эмболии.

Пациенты, получавшие лечение препаратом Авастин[®] по поводу персистирующего, рецидивирующего или метастатического рака шейки матки могут подвергаться повышенному риску возникновения венозных тромбоэмболических осложнений.

Терапию препаратом Авастин[®] необходимо прекратить при возникновении опасной для жизни (4 степени тяжести) венозной тромбоэмболии, включая легочную эмболию, а при венозной тромбоэмболии степени тяжести ≤ 3 следует проводить тщательный мониторинг состояния пациентов.

Кровотечение

У пациентов, получающих Авастин[®], повышен риск возникновения кровотечений, особенно связанных с опухолью. Авастин[®] следует отменить у пациентов с кровотечением 3 или 4 степени (см. раздел 4.8).

Пациенты с нелечеными метастазами в ЦНС, как правило, исключались из клинических исследований препарата Авастин[®], на основании процедур визуализации или признаков и симптомов. По этой причине риск развития кровотечений в ЦНС у таких пациентов в рандомизированных клинических исследованиях проспективно не оценивали (см. раздел 4.8). Следует проводить мониторинг пациентов на наличие признаков и симптомов кровотечения в ЦНС, и, в случае возникновения внутричерепного кровотечения, терапию препаратом Авастин[®] необходимо прекратить.

Отсутствуют сведения о профиле безопасности лекарственного средства Авастин® у пациентов с врожденными заболеваниями крови или приобретенной коагулопатией, или у пациентов, получавших полную дозу антикоагулянтов для лечения тромбоза до начала терапии препаратом Авастин®, поскольку такие пациенты были исключены из клинических исследований. По этой причине рекомендуется соблюдать осторожность до начала терапии препаратом Авастин® у таких пациентов.

Тем не менее, не наблюдалось повышения частоты развития кровотечения 3 степени тяжести и выше у таких пациентов. То же самое относится и к пациентам, у которых развился венозный тромбоз во время терапии препаратом Авастин®, при одновременном использовании варфарина в полной дозе и препарата Авастин®.

Легочное кровотечение и кровохарканье

Пациенты с немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) при лечении препаратом Авастин® могут подвергаться риску серьезного, в некоторых случаях с летальным исходом, легочного кровотечения/кровохарканья. Пациенты с недавним легочным кровотечением/кровохарканьем (>2,5 мл крови за случай), не должны получать препарат Авастин®.

Аневризма и расслоение артерии

Применение ингибиторов пути фактора роста сосудистого эндотелия (ФРЭС) у пациентов с артериальной гипертензией или без нее способствует развитию аневризмы и/или расслоения артерии. Прежде чем начать применение препарата Авастин® у пациентов с предрасполагающими факторами, такими как артериальная гипертензия и ранее отмечавшиеся случаи аневризмы, следует провести всестороннюю оценку данного риска.

Застойная сердечная недостаточность (см. раздел 4.8)

В клинических исследованиях сообщалось о случаях развития застойной сердечной недостаточности (ЗСН). Проявления ЗСН варьировали от бессимптомного снижения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) до требовавшей терапии или госпитализации симптоматической ЗСН. Необходимо проявлять осторожность при назначении препарата Авастин® пациентам с клинически значимым сердечно-сосудистым заболеванием или застойной сердечной недостаточностью в анамнезе.

В большинстве случаев ЗСН возникала у пациентов с метастатическим раком молочной железы, ранее получавших лечение антрациклинами, лучевую терапию левой стенки грудной клетки или у пациентов с другими факторами риска развития ЗСН.

В исследовании AVF3694g у пациентов, которые получали антрациклины и которые не получали антрациклины ранее, не наблюдалась повышенная частота случаев ЗСН любой степени в группе «антрациклин + бевацизумаб» в сравнении с терапией одними антрациклинами. Случаи ЗСН 3-й и более высокой степени отмечались у пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией, отмечались несколько чаще, чем у пациентов, получавших только химиотерапию. Данный вывод согласуется с результатами других исследований с участием больных метастатическим раком молочной железы, не получавших сопутствующую терапию антрациклинами (NCI-CTCAE v.3) (см. раздел 4.8).

Нейтропения и инфекции (см. раздел 4.8)

Повышенную частоту возникновения тяжелой нейтропии, фебрильной нейтропии или инфекции с тяжелой нейтропией (включая случаи со смертельным исходом) наблюдали у пациентов, которые получали миелотоксические режимы химиотерапии в комбинации с препаратом Авастин® по сравнению с применением только одной химиотерапии. Как правило, это было характерно для применения в комбинации с лекарственными препаратами на осно-

ве платины или таксанов для лечения НМКРЛ, метастатического рака молочной железы (МРМЖ), а также в комбинации с паклитакселом и топотеканом для лечения персистирующего, рецидивирующего или метастатического рака яичников.

Гиперчувствительность (включая анафилактический шок)/инфузионные реакции (см. раздел 4.8)

У пациентов может иметь место риск инфузионных реакций/реакций гиперчувствительности (включая анафилактический шок). Рекомендуется тщательно наблюдать за состоянием пациентов во время и после введения бевацизумаба, как и в случае с любыми другими средствами для инфузий, содержащими гуманизированные моноклональные антитела. В случае возникновения нежелательной реакции, следует прекратить инфузию и назначить соответствующее медикаментозное лечение. Системная премедикация не требуется.

Остеонекроз челюсти (ОНЧ) (см. раздел 4.8)

Сообщалось о случаях ОНЧ у онкологических пациентов при приеме препарата Авастин[®], большинство из которых предварительно или одновременно получали лечение бисфосфонатами для внутривенного введения, для которых риск развития ОНЧ является определенным. Таким образом, следует соблюдать особую осторожность при одновременном или последовательном применении препарата Авастин[®] и парентеральных бисфосфонатов.

Инвазивные стоматологические процедуры также являются дополнительным фактором риска.

Стоматологическое обследование и проведение соответствующего превентивного лечения следует рассматривать до начала терапии препаратом Авастин[®]. По возможности, следует избегать инвазивных стоматологических процедур пациентам, которые ранее получали или получают внутривенную терапию бисфосфонатами.

Интравитреальное применение

Препарат Авастин[®] не показан для интравитреального применения.

Заболевания глаз

Сообщалось об отдельных случаях и группах серьезных нежелательных явлений со стороны глаз после не разрешенного интравитреального применения препарата Авастин[®]. Такие явления включали инфекционный эндофтальмит, интраокулярные воспаления, такие как стерильный эндофтальмит, увеит и витреит, отслойку сетчатки, разрыв пигментного эпителия сетчатки, повышение внутриглазного давления, внутриглазные кровоизлияния, такие как кровоизлияние в стекловидное тело или ретинальное кровоизлияние и кровоизлияние под конъюнктиву. Некоторые из указанных явлений привели к различной степени потери зрения, в том числе к безвозвратной слепоте.

Системные эффекты интравитреального применения

Снижение концентрации циркулирующего фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) отмечено после интравитреальной анти-VEGF терапии. Системные нежелательные явления, в том числе экстраокулярные кровоизлияния и артериальные тромбоэмболические реакции, выявлены после интравитреальной инъекции ингибиторов VEGF, и теоретически существует риск того, что данные явления могут быть связаны с ингибированием VEGF.

Угасание функции яичников/Фертильность

Авастин[®] может нарушать фертильность у женщин (см. разделы 4.6 и 4.8). Таким образом, перед назначением препарата Авастин[®] с женщинами детородного возраста необходимо обсудить методы сохранения фертильности.

Важная информация о некоторых компонентах препарата Авастин

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одном флаконе, то есть практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние противоопухолевых препаратов на фармакокинетику бевацизумаба

По результатам популяционного фармакокинетического анализа клинически значимого влияния одновременно проводимой химиотерапии на фармакокинетику препарата Авастин® зарегистрировано не было. Не обнаружено статистически или клинически значимых различий клиренса препарата Авастин® у пациентов с монотерапией препаратом Авастин®, по сравнению с пациентами, которые получали Авастин® в комбинации с интерфероном альфа-2а или другими химиотерапевтическими препаратами (ИФЛ, 5-ФУ/ЛВ, карбоплатин/паклитаксел, капецитабин, доксорубин или цисплатин/гемцитабин).

Влияние бевацизумаба на фармакокинетику других противоопухолевых препаратов

При совместном применении не наблюдалось клинически значимое влияние бевацизумаба на фармакокинетику интерферона альфа-2а, эрлотиниба (и его активного метаболита OSI-420), равно как и на фармакокинетику средств химиотерапии, таких как иринотекан (активный метаболит SN38), капецитабин, оксалиплатин (на основании результатов определения несвязанной и общей платины) и цисплатин. Сделать выводы относительно влияния бевацизумаба на фармакокинетику гемцитабина не представляется возможным.

Нестероидные противовоспалительные препараты и антикоагулянты

Применение НПВП или антикоагулянтов в комбинации с терапией препаратом Авастин®: см. раздел (см. раздел 4.4. Кровотечение).

Комбинация бевацизумаба и сунитиниба

В двух клинических исследованиях, проводимых с участием пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, у 7 из 19 пациентов, принимавших бевацизумаб (10 мг/кг каждые две недели) в комбинации с сунитинибом (50 мг ежедневно), были зарегистрированы случаи развития микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА).

МАГА представляет собой гемолитическое заболевание, которое может проявляться фрагментацией эритроцитов, анемией и тромбоцитопенией. Кроме того, у некоторых пациентов отмечалась артериальная гипертензия (включая гипертонический криз), повышенный уровень креатинина и неврологические нарушения. Эти симптомы были обратимы после прекращения терапии бевацизумабом и сунитинибом (см. раздел 4.4 Артериальная Гипертензия, Протеинурия, СОЗЛ).

Комбинация с лекарственными средствами на основе платины или таксанов (см. разделы 4.4 и 4.8)

Повышенная частота случаев тяжелой нейтропении, фебрильной нейтропении или инфекции с тяжелой нейтропенией или без таковой (включая отдельные случаи с летальным исходом) отмечалась у пациентов, получавших лекарственные средства на основе платины или таксанов для лечения НМКРЛ и мРМЖ.

Лучевая терапия

Безопасность и эффективность режимов терапии, предусматривающих проведение лучевой терапии и применение препарата Авастин не установлены.

Анти-EGFR моноклональные антитела в комбинации с режимами химиотерапии с применением бевацизумаба

Исследования взаимодействия не проводились. Анти-EGFR моноклональные антитела не следует применять для лечения метастатического колоректального рака (мКРР) в комбинации с химиотерапией, предусматривающей введение бевацизумаба. Результаты рандомизированных фазы III исследований PACCE и CAIRO-2, в которых участвовали больные мКРР, дают основания полагать, что применение анти-EGFR моноклональных антител, таких как панитумумаб и цетуксимаб, соответственно, в комбинации с режимом бевацизумаб плюс химиотерапия, связано со снижением показателей выживаемости без прогрессирования заболевания (далее – ВБП) и/или общей выживаемости (далее – OS), а также с увеличением токсичности, чего не наблюдается в случае схемы бевацизумаб плюс химиотерапия.

4.6. Беременность и лактация

Женщины детородного возраста

Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции в течение лечения и на протяжении 6 месяцев после лечения.

Беременность

Данные относительно применения препарата Авастин® у женщин в клинических исследованиях отсутствуют. Результаты исследований на животных свидетельствуют об отсутствии репродуктивной токсичности и врожденных пороков (см. раздел 5.3).

Поскольку IgG проникает через плацентарный барьер, можно допустить, что Авастин® ингибирует ангиогенез плода и, следовательно, при применении в период беременности может вызывать серьезные врожденные пороки. В постмаркетинговом периоде наблюдались случаи аномалий развития плода (см. раздел 4.8). Препарат Авастин® противопоказан в период беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

Не известно, проникает ли бевацизумаб в грудное молоко. Поскольку IgG матери секретируется в грудное молоко, а лекарственное средство Авастин® может нарушать рост и развитие новорожденного (см. раздел 5.3), женщинам следует прекратить кормление грудью на протяжении терапии препаратом Авастин® и как минимум в течение 6 месяцев после получения последней дозы препарата Авастин®.

Фертильность

Исследования безопасности многократных доз у животных показали, что бевацизумаб может оказать неблагоприятное воздействие на фертильность женщин (см. раздел 5.3). Результаты фазы III клинического исследования адъювантной терапии пациентов с раком толстой кишки свидетельствовали о том, что в дополнительном исследовании у предменопаузальных женщин, получавших бевацизумаб, частота новых случаев угасания функции яичников, была выше, чем у женщин в контрольной группе. После прекращения лечения бевацизумабом функция яичников восстановилась у большинства пациенток. Долгосрочные эффекты лечения бевацизумабом на фертильность не известны.

4.7 Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние препарата Авастин® на способность управлять транспортными средствами или работать со сложными механизмами незначительное или вовсе отсутствует. Вместе с тем, при применении препарата Авастин® отмечались случаи полубессознательного состояния и об-

морока (см. таблицу 1 в разделе 4.8). Пациентам с симптомами, влияющими на зрение и концентрацию, а также на быстроту реакции рекомендуется отказаться от вождения или выполнения работ с использованием сложных механизмов до тех пор, пока симптомы не пройдут.

4.8 Нежелательные реакции

Более 5700 пациентов с различными злокачественными новообразованиями получали лечение препаратом Авастин® в клинических исследованиях (преимущественно в комбинации с химиотерапией).

Наиболее серьезными нежелательными явлениями были следующие:

- перфорации желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.4);
- кровотечение, в том числе легочное кровотечение/кровохарканье, которое чаще встречается у пациентов с НМКРЛ (см. раздел 4.4);
- артериальная тромбоэмболия (см. раздел 4.4).

Анализ клинических данных позволяет предполагать, что гипертензия и протеинурия при лечении Авастином являются дозозависимыми нежелательными реакциями.

Табличный перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы в следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

В Таблицах 1 и 2 нежелательные реакции, связанные с применением препарата Авастин® в комбинации с разными режимами химиотерапии по различным показаниям, представлены с разбивкой по системно-органным классам, согласно медицинскому словарю нормативно-правовой терминологии MedDRA.

В Таблице 1 нежелательные реакции представлены с разбивкой по частоте, связь данных нежелательных реакций с применением препарата Авастин® подтверждена на основании следующего:

- сравнение показателей частоты, наблюдавшихся в группах терапии в рамках клинических исследований (разность не менее 10% в сравнении с контрольной группой для реакций степени 1-5, согласно NCI-CTCAE, или не менее 2% для реакций степени 3-5, согласно NCI-CTCAE),
- пострегистрационные исследования безопасности,
- описания клинических случаев от спонтанных источников,
- эпидемиологические исследования/неинтервенционные или неэкспериментальные исследования,
- оценка индивидуальных описаний клинических случаев.

В Таблице 2 представлены сведения о частоте тяжелых нежелательных реакций. Тяжелые нежелательные реакции определяются как нежелательные явления, частота которых отличается не менее чем на 2% от частоты в контрольной группе в клинических исследованиях, применительно к реакциям 3-5 степени, согласно NCI-CTCAE. В Таблице 2 также представлены нежелательные реакции, являющиеся, по мнению владельца регистрационного свидетельства (далее – ВРС) клинически значимыми или тяжелыми.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Наблюдавшиеся на этапе пострегистрационного применения нежелательные реакции включены в соответствующих случаях в Таблицу 1 и Таблицу 2. Подробные сведения относительно этих пострегистрационных реакций представлены в Таблице 3.

Нежелательные реакции представлены в следующих далее таблицах по частотным категориям в порядке убывания частоты. Кроме того, в каждой частотной категории нежелательные реакции расположены в порядке убывания степени серьезности.

Некоторые из нежелательных реакций являются типичными реакциями на фоне химиотерапии. Однако препарат Авастин® при применении в комбинации химиотерапевтическими средствами может их обострить. В частности, к таким реакциям относятся синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (при применении в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином или капецитабином), периферическая сенсорная нейропатия (при применении в комбинации с паклитакселом или оксалиплатином), поражение ногтей или алопеция (при применении в комбинации с паклитакселом) и паронихия (при применении в комбинации с эрлотинибом).

Таблица 1. Нежелательные лекарственные реакции с разбивкой по частоте

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии		Сепсис, абсцесс ^{b,d} , воспаление подкожной клетчатки, инфекция мочевыводящих путей		Некротизирующий фасциит ^a		
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем	Фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения ^b , тромбоцитопения	Анемия, лимфопения				
Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность, инфузионные реакции ^{a,b,d}		Анафилактический шок		
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия, гипомagneмизм, гипонатриемия	Обезвоживание				
Нарушения со стороны	Периферическая сенсор-	Острое нару-		Синдром обра-	Гипер-	

нервной системы	ная нейропатия ^b , дизартрия, головная боль, дисгевзия	вого кровообращения, обморок, полубессознательное состояние		энцефалопатии ^{a,b,d}	ная энцефалопатия ^a	
Нарушения со стороны органов зрения	Расстройство зрения, повышенное слезотечение					
Нарушения сердечной деятельности		Застойная сердечная недостаточность ^{b,d} , наджелудочковая тахикардия				
Нарушения со стороны сосудистой системы	Артериальная гипертензия ^{b,d} , тромбоэмболия (венозная) ^{b,d}	Тромбоэмболия (артериальная) ^{b,d} , кровоизлияние ^{b,d} , тромбоз глубоких вен				Почечная тромботическая микроангиопатия ^{a,b} , аневризмы и расслоение артерии
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ, ринит, эпистаксис, кашель	Легочное кровотечение/кровохарканье ^{b,d} , эмболия легочной артерии, гипоксия, дисфония ^a				Легочная гипертензия ^a , перфорация носовой перегородки ^a
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Ректальное кровотечение, стоматит, запор, диарея, тошнота, рвота, боль в области живота	Перфорация желудочно-кишечного тракта ^{b,d} , прободение кишечника, илеус, непроходимость кишечника, ректо-влагалищный свищ ^{d,e} , желудочно-кишечное расстройство, прокталгия				Желудочно-кишечная язва ^a
Нарушения						Перфорация

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

со стороны гепатобилиарной системы						желчного пузыря ^{a,b}
Нарушения со стороны кожных и подкожных тканей	Осложнения заживления ран ^{b,d} , эксфолиативный дерматит, сухая кожа, изменение цвета кожи	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии				
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы, соединительных и костных тканей	Артралгия, миалгия	Свищ ^{b,d} , мышечная слабость, боль в спине				Остеонекроз челюсти ^{a,b} , немандибулярный остеонекроз ^{a,f}
Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы	Протеинурия ^{b,d}					
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	Угасание функции яичников ^{b,c,d}	Тазовая боль				
Врожденные, наследственные и генетические нарушения						Аномалии плода ^{a,b}
Общие расстройства и реакции в месте введения	Астения, утомляемость, пирексия, боль, воспаление слизистой оболочки	Заторможенность				
Лабораторные отклонения	Пониженная масса тела					

нения						
-------	--	--	--	--	--	--

Если в клинических исследованиях явления отмечались как нежелательные лекарственные реакции всех степеней или степени 3-5, учитывалась максимальная частота. Данные не откорректированы по дифференциальному времени терапии.

^a Дополнительную информацию смотрите в Таблице 3 «Нежелательные реакции на этапе пострегистрационного применения».

^b Термины представляют группу явлений, которые скорее характеризуют медицинское понятие, а не отдельное заболевание или термин предпочтительного употребления словаря MedDRA (медицинский словарь нормативно-правовой терминологии). Данная группа медицинских терминов может включать такую же основную патофизиологию (например, артериальные тромбоэмболические реакции включают острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, преходящее нарушение мозгового кровообращения и другие артериальные тромбоэмболические реакции).

^c На основании дополнительного исследования в рамках NSABP C-08 с участием 295 пациентов.

^d Дополнительную информацию смотрите далее в разделе «Дополнительная информация в отношении отдельных серьезных нежелательных реакций».

^e Ректо-влагалищный свищ является наиболее часто отмечаемым свищем в категории кишечно-влагалищных свищей.

^f Отмечается только в педиатрической популяции.

Таблица 2. Тяжелые нежелательные лекарственные реакции с разбивкой по частоте

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии		Сепсис, воспаление подкожной клетчатки, абсцесс ^{a,b} , инфекция, инфекция мочевыводящих путей				Некротизирующий фасциит ^c
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем	Фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения ^a , тромбоцитопения	Анемия, лимфопения		СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь		
Нарушения со стороны иммунной системы						
Нарушения метаболизма и питания		Обезвоживание, гипонатриемия		Анафилактический шок		Гиперчувствительность, инфузионные реакции ^{a,b,c}
Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая сенсорная нейропатия ^a	Острое нарушение мозгового кровообращения, обморок, полубессознательное				Синдром обратимой задней энцефалопатии ^{a,b,c} , гипертензивная энцефа-

		состояние, головная боль				лопатия ^c
Нарушения сердечной деятельности		Застойная сердечная недостаточность ^{a,b} , наджелудочковая тахикардия				
Нарушения со стороны сосудистой системы	Артериальная гипертензия ^{a,b}	Тромбоэмболия артериальная ^{a,b} , кровоизлияние ^{a,b} , тромбоэмболия (венозная) ^{a,b} , тромбоз глубоких вен				Почечная тромботическая микроангиопатия ^{b,c} , аневризмы и расслоение артерии
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Легочное кровоотечение/ кровохарканье ^{a,b} , эмболия легочной артерии, эпистаксис, диспноэ, гипоксия				Легочная гипертензия ^c , перфорация носовой перегородки ^c
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, тошнота, рвота, боль в области живота	Прободение кишечника, илеус, непроходимость кишечника, ректо-влагалищный свищ ^{c,d} , желудочно-кишечное расстройство, стоматит, прокталгия				Перфорация желудочно-кишечного тракта ^{a,b} , желудочно-кишечная язва ^c , ректальное кровоотечение
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы						Перфорация желчного пузыря ^{b,c}
Нарушения со стороны кожных и подкожных тканей		Осложнения заживления ран ^{a,b} , синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии				
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы, соединительных и костных		Свищ ^{a,b} , миалгия, артралгия, мышечная слабость, боль в спине				Остеонекроз челюсти ^{b,c}

тканей						
Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы		Протеинурия ^{a,b}				
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы		Тазовая боль				Угасание функции яичников ^{a,b}
Врожденные, наследственные и генетические нарушения						Аномалии плода ^{a,c}
Общие расстройства и реакции в месте введения	Астения, утомляемость,	Боль, заторможенность, воспаление слизистой оболочки		СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь		

В Таблице 2 представлены сведения о частоте тяжелых нежелательных реакций. Тяжелые нежелательные реакции определяются как нежелательные явления, частота которых отличается не менее чем на 2% от частоты в контрольной группе в клинических исследованиях, применительно к реакциям 3-5 степени, согласно NCI-CTCAE. В Таблице 2 также представлены нежелательные реакции, являющиеся, по мнению ВРС клинически значимыми или тяжелыми. Данные клинически значимые нежелательные реакции отмечались в клинических исследованиях, однако реакции 3-5 степени не отвечали пороговому критерию частоты (отличие не менее чем на 2% от частоты в контрольной группе). Кроме того, в Таблице 2 представлены клинически значимые нежелательные реакции, наблюдавшиеся только на этапе пострегистрационного применения, поэтому их частота и степень тяжести по классификации NCI-CTCAE неизвестны. Поэтому данные клинически значимые реакции были включены в Таблицу 2 в колонку «Частота неизвестна».

^a Термины представляют группу явлений, которые скорее характеризуют медицинское понятие, а не отдельное заболевание или термин предпочтительного употребления словаря MedDRA (медицинский словарь нормативно-правовой терминологии). Данная группа медицинских терминов может включать такую же основную патофизиологию (например, артериальные тромбоэмболические реакции включают острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, преходящее нарушение мозгового кровообращения и другие артериальные тромбоэмболические реакции).

^b Дополнительную информацию смотрите далее в разделе «Дополнительная информация в отношении отдельных серьезных нежелательных реакций».

^c Дополнительную информацию смотрите в Таблице 3 «Нежелательные реакции на этапе пострегистрационного применения».

^d Ректо-влагалищный свищ является наиболее часто отмечаемым свищем в категории кишечно-влагалищных свищей.

Описание отдельных серьезных нежелательных реакций

Перфорация желудочно-кишечного тракта и свищи (см. раздел 4.4).

В клинических исследованиях о перфорации желудочно-кишечного тракта сообщалось у менее 1% пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, до 1.3% у пациентов с метастатическим раком молочной железы, до 2% у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком или раком яичников, которые получали терапию первой линии, а

также у 2.7% пациентов (включая желудочно-кишечные свищи и абсцессы) с метастатическим колоректальным раком. Случаи перфораций желудочно-кишечного тракта также наблюдали у пациентов с рецидивирующей глиобластомой. В клиническом исследовании GOG-0240 гастроинтестинальная перфорация любой степени была отмечена у 3.2% пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки, все эти пациенты ранее проходили первичное облучение органов малого таза.

Клиническая картина данных случаев была различной по степени тяжести и варьировала от признаков свободного газа при рентгенографии брюшной полости, которые исчезали без лечения, до перфорации кишечника с абсцессом в брюшной полости и летальным исходом. В некоторых случаях наблюдали фоновое внутрибрюшное воспаление, либо в результате язвенной болезни желудка, некроза опухолей, дивертикулита, либо колита, связанного с химиотерапией.

Приблизительно одна третья часть серьезных случаев перфорации желудочно-кишечного тракта сопровождалась смертельным исходом, что составляет 0.2-1% всех пациентов, получавших препарат Авастин®.

В клинических испытаниях препарата Авастин® были зарегистрированы гастроинтестинальные свищи любой степени с частотой до 2% у пациентов с метастатическим колоректальным раком и раком яичника, реже у пациентов с другими видами опухолей.

Тонкокишечно-влагалищные свищи в исследовании GOG-0240

В исследовании пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки частота тонкокишечно-влагалищных свищей составляла 8.3% при лечении препаратом Авастин® и 0.9% в контрольной группе. Все пациенты ранее проходили первичное облучение органов малого таза. Показатели частоты случаев кишечно-влагалищных свищей в группе терапии «Авастин® + химиотерапия» были выше у пациенток с рецидивом в поле предшествующей лучевой терапии (16,7%), чем у пациенток, не получавших ранее лучевую терапию и/или без рецидива в поле предшествующей лучевой терапии (3,6%). Соответствующие показатели частоты в контрольной группе пациенток, получавших только химиотерапию, составили, соответственно, 1,1% против 0,8%. У пациентов с тонкокишечно-влагалищными свищами может также развиваться кишечная непроходимость, требующая хирургического вмешательства, в том числе наложение стомы.

Свищи других локализаций за исключением желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.4).

При терапии препаратом Авастин® зарегистрированы случаи образования свищей, включая явления со смертельным исходом.

В исследовании пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки (GOG-0240), у 1.8% пациентов, получавших лечение препаратом Авастин® и 1.4% пациентов из контрольной группы развились влагалищные, пузырьные или генитальные свищи, не связанные с желудочно-кишечным трактом.

Нечасто (от $\geq 0.1\%$ до $< 1.0\%$) регистрировали случаи образования свищей других локализаций (например, пищеводно-трахеальные, бронхоплевральные, урогенитальные и билиарные). Случаи образования свищей также были зарегистрированы после выхода препарата на рынок. О случаях возникновения свищей сообщалось в различные моменты времени в ходе ле-

чения, которые варьировали от одной недели до более одного года после начала применения препарата Авастин[®], большинство случаев выявлялось в первые 6 месяцев терапии.

Заживление ран (см. раздел 4.4).

Поскольку Авастин[®] может отрицательно влиять на заживление ран, пациентов, которые перенесли обширное оперативное вмешательство в последние 28 дней, исключали из исследований III фазы.

Во всех клинических испытаниях метастатической карциномы толстой или прямой кишки после перенесенных обширных хирургических вмешательств за 28-60 дней до начала терапии препаратом Авастин[®] повышенного риска послеоперационных кровотечений или осложнений, связанных с заживлением ран, не наблюдалось. Повышение частоты послеоперационных кровотечений или осложнений, связанных с заживлением ран, в течение 60 дней после обширных хирургических вмешательств наблюдалось только у пациентов, которые получали препарат Авастин[®] во время операции. Частота возникновения варьировала от 10% (4/40) до 20% (3/15).

При лечении препаратом Авастин[®] были отмечены серьезные осложнения заживания ран, некоторые из которых привели к летальному исходу.

В испытаниях местно-рецидивирующего или метастатического рака молочной железы наблюдались осложнения, связанные с заживлением ран, 3-5 степени тяжести у 1.1% пациентов, получавших препарат Авастин[®], по сравнению с 0.9% в группах контроля.

В исследовании пациентов с рецидивирующей глиобластомой (исследование AVF3708g) частота послеоперационных осложнений, связанных с заживлением ран (расхождение краев раны после краниотомии и подтекание цереброспинальной жидкости), составила 3.6% у пациентов группы монотерапии препаратом Авастин[®] и 1.3% у пациентов группы Авастин[®] в комбинации с иринотеканом.

В исследовании с участием пациенток с раком яичников осложнения заживления ран 3-5 степени наблюдались почти у 1,8% испытуемых в группе бевацизумаба и у 0,1% участниц в контрольной группе (NCI-CTCAE v.3).

Артериальная гипертензия (см. раздел 4.4).

В клинических исследованиях, за исключением исследования JO25567, частота возникновения гипертензии (все степени) составила до 42.1% при приеме препарата Авастин[®] по сравнению с 14% в группе препарата сравнения. Частота возникновения 3 и 4 степени гипертензии варьировала от 0.4% и до 17.9%, в то время как 4 степень гипертензии (гипертонический криз) отмечена у 1.0% пациентов по сравнению с 0.2% при применении только химиотерапии.

В исследовании JO25567 артериальная гипертензия любой степени наблюдалась у 77,3% пациентов, получавших Авастин[®] в комбинации с эрлотинибом в порядке терапии первой линии немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) с мутациями, активирующими рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), и лишь у 14,3% пациентов, получавших только эрлотиниб. Артериальная гипертензия 3-ей степени наблюдалась у 60.0% пациентов, получавших Авастин[®] в комбинации с эрлотинибом, и у 11,7% пациентов, получавших только эрлотиниб. Случаи артериальной гипертензии 4-ой или 5-ой степени не отмечались.

Гипертензию, как правило, соответствующим образом контролировали с помощью антигипертензивных средств для приема внутрь, таких как ингибиторы АПФ, диуретики и блокато-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

ры кальциевых каналов. Гипертензия только в редких случаях приводила к прекращению лечения препаратом Авастин® или госпитализации.

Очень редко наблюдались случаи гипертензивной энцефалопатии, в том числе с летальным исходом. Риск возникновения артериальной гипертензии при проведении терапии препаратом Авастин® не коррелировал с исходными характеристиками пациента, основным заболеванием или сопутствующей терапией.

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (см. раздел 4.4)

Симптомы и признаки, характерные для такого нераспространенного неврологического расстройства, как синдром обратимой задней энцефалопатии (PRES), у пациентов, получавших Авастин®, отмечались редко. Возможны следующие проявления: судороги, головная боль, измененное состояние сознания, расстройство зрения или корковая слепота с ассоциированной гипертензией или без нее. Клиническая картина PRES зачастую неспецифическая, поэтому диагноз PRES должен быть подтвержден результатами визуализации головного мозга, предпочтительнее результатами МРТ.

В случае развития PRES раннее распознавание симптомов и незамедлительное лечение специфических симптомов, включая контроль гипертензии (в случае связи с тяжелой неконтролируемой гипертензией), рекомендуются в дополнение к отмене бевацизумаба. Как правило, через несколько дней после отмены бевацизумаба наблюдается разрешение или облегчение симптомов, в то же время у некоторых пациентов отмечались некоторые неврологические осложнения. Данные по безопасности в случае возобновления терапии препаратом Авастин® у пациентов с имевшим место ранее PRES отсутствуют.

При проведении клинических исследований отмечено 8 случаев PRES. Два случая из восьми не были подтверждены радиологически посредством МРТ.

Протеинурия

В клинических исследованиях протеинурия наблюдалась у 0.7%-54,7% пациентов, получавших Авастин®.

Степень тяжести варьировала от клинически бессимптомной, преходящей, легкой протеинурии до нефротического синдрома. Протеинурия 3 степени была отмечена у 10,9 % пациентов, и 4 степени (нефротический синдром) – у 1.4%. До начала терапии препаратом Авастин® рекомендуется провести анализ мочи на протеинурию.

В большинстве клинических исследований уровни белков в моче ≥ 2 г/24 ч приводили к временному прекращению применения препарата Авастин® до их восстановления до уровня < 2 г/24 ч.

Кровотечение (см. раздел 4.4)

В клинических исследованиях общая частота возникновения кровотечений 3-5 степени тяжести по классификации NCI-CTC по всем показаниям варьировала от 0.4% до 6.9% у пациентов, которые получали Авастин®, по сравнению с показателем от 0% до 4.5% у пациентов контрольной группы, получавшей химиотерапию.

В клиническом исследовании с участием пациенток с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки (исследование GOG-0240) кровотечения 3-5-ой степени наблюдались не более чем у 8,3% пациенток, получивших Авастин® в комбинации с паклитакселом и топотеканом, и примерно не более чем у 4,6% пациенток, получавших паклитаксел и топотекан.

Кровотечение, связанное с опухолью, (см. ниже) и кровотечения со стороны слизистой оболочки и кожи (например, носовое кровотечение) составляли большинство случаев кровотечений.

Кровотечения, связанные с опухолью (см. раздел 4.4)

Обильные или массивные, и иногда со смертельным исходом, легочные кровотечения/кровохарканье наблюдались, в основном, в исследованиях с участием пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ). Также зафиксированы случаи кровотечения в центральной нервной системе (ЦНС) у пациентов с метастазами в ЦНС и у пациентов с глиобластомой.

Внутричерепные кровотечения могут возникать у пациентов с рецидивом глиобластомы. В исследовании AVF3708g, кровотечения в ЦНС были зарегистрированы у 2.4% (2/84) пациентов, которые получали монотерапию препаратом Авастин® (оба случая 1 степени) и у 3.8% (3/79) пациентов, которые получали Авастин® и иринотекан (степени 1, 2 и 4).

Возможные факторы риска включают гистологически подтвержденный плоскоклеточный процесс, лечение противоревматическими/противовоспалительными препаратами (НПВП), антикоагулянтами, предшествовавшую лучевую терапию, терапию препаратом Авастин®, атеросклероз в анамнезе, центральное расположение опухоли и образование каверны до или во время лечения. Единственными переменными, которые продемонстрировали статистическую корреляцию с кровотечением, были терапия препаратом Авастин® и плоскоклеточный гистологический тип опухоли.

Частота возникновения массивного кровохарканья или кровохарканья со смертельным исходом в случае НМКРЛ с гистологически подтвержденным плоскоклеточным процессом и без такового составила, соответственно, 31% и 9% (все степени) по сравнению с 5% при применении только химиотерапии.

Явления 3-5 степени тяжести наблюдались у 2.3% пациентов группы Авастин® в комбинации с химиотерапией и менее чем у 1% пациентов при лечении только химиотерапией.

Обильные или массивные легочные кровотечения/кровохарканье могут возникать внезапно, а до 2/3 серьезных случаев легочных кровотечений заканчиваются летальным исходом (см. раздел 4.4).

Кровотечения из ЖКТ, в том числе ректальные кровотечения и мелену, наблюдали у онкологических пациентов и были оценены как кровотечения, связанные с опухолью. Их частота возникновения при применении препарата Авастин® в комбинации с химиотерапией повышается по сравнению с применением только химиотерапии.

Кровотечения, связанные с опухолью, также редко наблюдались при других видах и локализациях опухоли, включая кровотечения в ЦНС и продолжительную диффузную кровоточивость в результате саркомы бедра с некрозом у пациента с гепатомой со скрытыми метастазами в ЦНС.

В ретроспективном исследовательском анализе данных, полученных в 13 рандомизированных испытаниях на пациентах с опухолями различной локализации, у 3 из 91 (3.3%) пациентов с метастазами в головной мозг возникли кровотечения в ЦНС (все 4 степени тяжести) при терапии препаратом Авастин®, по сравнению с 1 случаем (5 степени) из 96 пациентов (1%), не получавших Авастин®. В двух последующих исследованиях с участием пациентов с пролеченными метастазами в головной мозг (которые включали около 800 пациентов) был зарегистрирован один случай кровоизлияния в ЦНС 2 степени у 83 пациентов, получавших бевацизумаб (1,2%) во время промежуточного анализа безопасности. ®.

Во всех клинических испытаниях препарата Авастин® слизисто-кожные кровотечения наблюдали у < 50% пациентов, получавших Авастин®. Чаще всего наблюдались носовые кровотечения 1 степени тяжести, длившиеся менее 5 минут, которые прекращались без медицинского вмешательства и не требовали изменения режима дозирования препарата Авастин®, и менее часто слабовыраженные кровотечения из слизистой оболочки полости рта или влагалища. Частота явлений, вероятно, дозозависима.

Тромбоэмболия (см. раздел 4.4)

Артериальная тромбоэмболия

Наблюдалась повышенная частота артериальной тромбоэмболии, в том числе инсульты, инфаркт миокарда, транзиторные ишемические атаки и другие артериальные тромбоэмболические явления.

Общая частота возникновения артериальных тромбоэмболических явлений при приеме препарата Авастин® варьировала до 3,8% по сравнению с 2,1% в контрольной группе, частота смертельных исходов составила 0,8% по сравнению с 0,5%. Частота инсультов (в том числе ТИА) составила до 2,7% по сравнению с 0,5%, инфаркт миокарда отмечен у 1,4% по сравнению с 0,7%.

В клиническое исследование AVF2192g были включены пациенты с метастатическим колоректальным раком, которые не были претендентами для лечения иринотеканом, получавшие лечение комбинацией Авастина и 5-фторурацил/фолиниевой кислотой. В данном исследовании явления артериальной тромбоэмболии наблюдали у 11% (11/100) пациентов, получавших препарат Авастин®, и у 5,8% (6/104) в контрольной группе получения химиотерапии.

Венозная тромбоэмболия (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Показатели частоты венозных тромбоэмболических реакций в клинических исследованиях у пациентов, получавших Авастин® в сочетании с химиотерапией, и у пациентов, получавших контрольную химиотерапию, были схожие. К венозным тромбоэмболическим реакциям относятся тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии и тромбофлебит.

В клинических исследованиях вне зависимости от показаний показатели общей частоты венозных тромбоэмболических реакций варьировались в пределах от 2,8% до 17,3% в группе терапии препаратом Авастин® и в пределах от 3,2% до 15,6% в контрольных группах.

Венозные тромбоэмболические реакции 3-5-ой степени (NCI-CTCAE v.3) отмечались у 7,8% пациентов, получавших химиотерапию в сочетании с бевацизумабом, и у 4,9% испытуемых, получавших только химиотерапию (по всем показаниям, кроме персистирующего, рецидивирующего или метастатического рака шейки матки).

В клиническом исследовании с участием пациенток с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки (исследование GOG-0240) венозные тромбоэмболические осложнения 3-5-ой степени отмечались не более чем у 15,6% пациенток, получавших Авастин® в комбинации с паклитакселом и цисплатином, и у не более чем у 7,0% пациенток, получавших паклитаксел и цисплатин.

У больных с имевшей место венозной тромбоэмболической реакцией повышенный риск рецидива при применении препарата Авастин® в комбинации с химиотерапией, может быть выше, чем в случае одной химиотерапии.

Застойная сердечная недостаточность (ЗСН)

7624 - 2020

В клинических испытаниях Авастина застойная сердечная недостаточность (ЗСН) наблюдалась при всех, изученных на сегодняшний день, нозологиях рака, однако, преимущественно у пациентов с метастатическим раком молочной железы. В четырех исследованиях фазы III (AVF2119g, E2100, BO17708 и AVF3694g) принимали участие пациентки с метастатическим раком молочной железы. Случаи ЗСН 3-й степени и выше отмечались не более чем у 3,5% пациенток, получавших Авастин® в комбинации с химиотерапией, и не более чем у 0,9% пациенток в контрольных группах. У испытуемых в исследовании AVF3694g, получавших антрациклины в сочетании с бевацизумабом, показатели частоты случаев ЗСН 3-й степени и выше в группе бевацизумаба и контрольных группах были схожи с аналогичными показателями в других исследованиях, проводившихся с участием пациенток с метастатическим раком молочной железы: 2,9% в группе «антрациклин + бевацизумаб» и 0% в группе «антрациклин + плацебо». Кроме того, в исследовании AVF3694g показатели частоты случаев ЗСН любой степени в группах «антрациклин + Авастин®» и «антрациклин + плацебо» были схожие (6,2% и 6,0%, соответственно).

У большинства пациенток с мРМЖ, у которых в ходе исследования развилась ЗСН, после надлежащей терапии наблюдалось облегчение симптомов и/или улучшение функции левого желудочка.

В большинстве клинических испытаний препарата Авастин® не принимали участие пациенты с изначально существовавшей ЗСН степени II-IV по классификации NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация); поэтому сведения относительно риска ЗСН в данной популяции отсутствуют.

Предшествующая терапия антрациклинами и/или предшествующее облучение стенки грудной клетки могут быть возможными факторами риска развития ЗСН.

В клинических исследованиях у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой при проведении терапии бевацизумабом и доксорубицином в кумулятивной дозе более 300 мг/м² наблюдалось повышение числа новых случаев ЗСН. В данном исследовании III фазы сравнивали терапию ритуксимаб/циклофосфамид/доксорубицин/винкристин/преднизолон (R-CHOP)+бевацизумаб с терапией R-CHOP без бевацизумаба. В то время как частота возникновения ЗСН в обеих группах была выше, чем таковая, наблюдавшаяся ранее при монотерапии доксорубицином, частота была выше в группе лечения R-CHOP+бевацизумаб. Эти результаты дают основания рассматривать целесообразность проведения тщательного клинического мониторинга и надлежащей оценки сердечной деятельности у больных, получающих суммарную дозу доксорубицина > 300 мг/м², если данная терапия проводится в комбинации с бевацизумабом.

Повышенная чувствительность(включая анафилактический шок)/инфузионные реакции (см. раздел 4.4 и Опыт пострегистрационного применения ниже).

В некоторых клинических исследованиях сообщалось о более частом развитии анафилактических реакций и реакций анафилактоидного типа у пациентов, получавших Авастин® в комбинации с химиотерапией, по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. В некоторых клинических исследованиях частота данных реакций соответствует категории «часто» (до 5% у пациентов, получавших бевацизумаб).

Инфекции

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

В клиническом исследовании с участием пациенток с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки (исследование GOG-0240) инфекции 3-5-ой степени отмечались не более чем у 24% пациенток, получавших Авастин® в комбинации с паклитакселом и топотеканом, и не более чем у 13% пациенток, получавших паклитаксел и топотекан.

Угасание функции яичников/Фертильность (см. разделы 4.4 и 4.6).

Частоту возникновения новых случаев угасания функции яичников (определяемого как отсутствие менструаций в течение трех месяцев и более, уровни ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл и отрицательный тест на беременность с определением β -ХГЧ в сыворотке) оценивали в подисследовании в программе продолжающихся клинических исследований с участием 295 женщин в пременопаузе. О новых случаях недостаточности функции яичников сообщали чаще у пациенток, получавших бевацизумаб, чем в контрольной группе (39% в сравнении с 2.6%). После прекращения лечения бевацизумабом функция яичников восстановилась у 82,6% пациенток. Отдаленные результаты влияния бевацизумаба на фертильность неизвестны.

Изменения лабораторных показателей

Во время терапии препаратом Авастин® могут возникнуть протеинурия и снижение количества нейтрофилов и лейкоцитов.

Во всех клинических исследованиях наблюдали следующие нарушения в лабораторных показателях 3 и 4 степени тяжести с повышением ($\geq 2\%$) частоты возникновения у пациентов, которые получали препарат Авастин® в комбинации с химиотерапией, по сравнению с группой контроля: гипергликемия, снижение гемоглобина, гипокалиемия, гипонатриемия, снижение числа лейкоцитов, увеличение международного нормализованного отношения (МНО). Клинические исследования продемонстрировали, что применение препарата Авастин® сопряжено с транзиторным повышением сывороточного креатинина (в 1.5-1.9 раза по сравнению с первоначальными значениями), сопровождающееся протеинурией и без нее. Наблюдаемое увеличение уровня креатинина сыворотки во время лечения препаратом Авастин® не было связано с увеличением числа клинической манифестации почечной недостаточности.

Другие особые популяции пациентов

Пациенты пожилого возраста

В рандомизированных клинических исследованиях риск возникновения явлений артериальной тромбоэмболии, таких как инсульт, транзиторная ишемическая атака и инфаркт миокарда, был выше у пациентов, получавших Авастин®, в возрасте старше 65 лет, чем у таковых младше 65 лет.

Другими реакциями с более высокой частотой возникновения у пациентов старше 65 лет были лейкопения 3-4 степени и тромбоцитопения, а также нейтропения всех степеней, диарея, тошнота, головная боль и утомляемость (см. разделы 4.4 и 4.8: «Тромбоэмболия»). В одном клиническом исследовании частота случаев артериальной гипертензии 3-ей и более высокой степени в группе пациентов старше 65 лет была в два раза больше, чем в возрастной группе до 65 лет. В исследовании, в котором участвовали пациентки с раком яичников, устойчивым к препаратам платины также отмечались алоpecia, воспаление слизистых оболочек, периферическая сенсорная нейропатия, протеинурия и артериальная гипертензия. Частота данных нежелательных явлений была как минимум на 5% выше в группе СТ + BV у получавших бе-

7624 - 2020

вацизумаб пациентов в возрасте ≥ 65 в сравнении с получавшими бевацизумаб пациентами в возрасте до 65 лет.

У пожилых пациентов (старше 65 лет), получавших Авастин[®], в сравнении с получавшими Авастин[®] пациентами в возрасте ≤ 65 лет не наблюдалось увеличения частоты других реакций, таких как перфорация желудочно-кишечного тракта, осложнения заживления ран, застойная сердечная недостаточность и кровоизлияние.

Педиатрическая популяция

Эффективность и безопасности препарата Авастин[®] при применении у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

В исследовании BO25041 Авастин[®] применялся в дополнение к послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) вместе с сопутствующим адъювантным темозоломидом у пациентов детского возраста с впервые диагностированной супратенториальной, субтенториальной, церебеллярной или педункулярной глиомой высокой степени злокачественности. Профиль безопасности был сопоставим с профилем, наблюдавшимся при применении препарата Авастин[®] для лечения опухолей других типов у взрослых пациентов получавших Авастин[®].

В исследовании BO20924 Авастин[®] сравнивался с современным стандартном клинической практики **применительно к рабдомиосаркоме и к нерабдомиосаркоме (саркома мягких тканей)**, профиль безопасности препарата Авастин[®] при применении у пациентов детского возраста был сопоставим с профилем безопасности препарата Авастин[®] при применении у пациентов взрослого возраста.

Авастин[®] не одобрен к применению у пациентов в возрасте до 18 лет. В литературе описаны случаи немандибулярного остеонекроза у пациентов в возрасте до 18 лет, получавших Авастин[®].

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Опыт пострегистрационного применения

Таблица 3 Нежелательные реакции, наблюдавшиеся на этапе пострегистрационного применения

<i>Системно-органный класс (СОК)</i>	<i>Реакции (частота*)</i>
<i>Инфекции и инвазии</i>	Некротизирующий фасцит, как правило, на фоне осложнений заживления ран, перфорации желудочно-кишечного тракта или образования свищей (редко) (см. также раздел 4.4)
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Реакции гиперчувствительности и инфузионные реакции (часто); со следующими сопутствующими проявлениями: диспноэ/затруднение дыхания, гиперемия/покраснение/сыпь, артериальная гипотензия или гипертензия, кислородная десатурация, боль в груди, дрожь и тошнота/рвота (см. также раздел 4.4 и «Реакции гиперчувствительности/инфузионные реакции»)
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Гипертензивная энцефалопатия (очень редко) (см. также раздел 4.4 и «Артериальная гипертензия» в разделе 4.8) Синдром обратимой задней энцефалопатии (PRES), (редко) (см. также раздел 4.4)
<i>Нарушения со стороны</i>	Почечная тромботическая микроангиопатия, которая может клинически

<i>сосудистой системы</i>	проявляться как протеинурия (неизвестно) при сопутствующем применении сунитиниба или без такового. Дополнительную информацию о протеинурии смотрите в разделе 4.4 и в пункте «Протеинурия» в разделе 4.8.
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Перфорация носовой перегородки (неизвестно) Легочная гипертензия (неизвестно) Дисфония (часто)
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Желудочно-кишечная язва (неизвестно)
<i>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы</i>	Перфорация желчного пузыря (неизвестно)
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы, соединительных и костных тканей</i>	Случаи остеонекроза челюсти (ОНЧ) отмечались у пациентов, получавших Авастин®, Avastin; большая часть случаев имела место у пациентов с идентифицированными факторами риска ОНЧ, таких как воздействие внутривенных бисфосфонатов и/или стоматологическая болезнь, требующая проведения инвазивных процедур (см. также раздел 4.4)
	Случаи немандибулярного остеонекроза наблюдались у пациентов детского возраста, получавших Авастин® (см. раздел 4.8 «Педиатрическая популяция»).
<i>Врожденные, наследственные и генетические нарушения</i>	Случаи аномалии плода наблюдались у женщин, получавших бевацизумаб в режиме монотерапии или в комбинации с известными эмбриотоксическими средствами химиотерапии (см. также раздел 4.4)

* Если указано, частота получена на основании данных клинических исследований.

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

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Максимальная доза (20 мг/кг массы тела в/в), исследованная у человека, у некоторых пациентов вызывала мигрень тяжелой степени.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы, противоопухолевые препараты, моноклональные антитела и конъюгаты антител.

Код АТХ: L01FG01

Механизм действия

Авастин® связывает фактор роста сосудистого эндотелия ФРЭС (VEGF), который является ключевым фактором васкулогенеза и ангиогенеза, и тем самым подавляет связывание ФРЭС с его рецепторами Flt-1 (рецептор ФРЭС-1) и KDR (рецептор ФРЭС-2) на поверхности эндотелиальных клеток. Нейтрализация биологической активности ФРЭС снижает васкуляризацию опухоли, тем самым ингибируя рост опухоли.

Фармакодинамические свойства

Применение бевацизумаба или его исходного антитела мыши на ксенотрансплантантных опухолевых моделях у «бестимусных мышей» привело к экстенсивной противоопухолевой активности при различных опухолях человека, в том числе при раке толстой кишки, молочной железы, поджелудочной и предстательной железы. Метастатическое прогрессирование заболевания было ингибировано, а микрососудистая проницаемость снижена.

Клиническая эффективность

Метастатический колоректальный рак

Комбинированные схемы терапии с препаратом Авастин®, терапия первой линии (общие сведения)

В трех рандомизированных, с активным контролем, клинических исследованиях изучали эффективность и безопасность рекомендованной дозы препарата Авастин® (5 мг/кг массы тела каждые 2 недели) в комбинации с химиотерапией первой линии на основе 5-ФУ при лечении метастатической карциномы толстой или прямой кишки. Авастин® комбинировали со следующими режимами химиотерапии:

- AVF2107g: Болюс иринотекан/5-ФУ/ЛВ (режим лечения IFL) один раз в неделю в течение 4 недель в общей сложности в каждом 6-недельном цикле лечения (режим Saltz).
- AVF0780g: Комбинация с болюсом 5-ФУ/ЛВ в течение 6 недель в общей сложности в каждом 8-недельном цикле лечения (режим Roswell Park).
- AVF2192g: Комбинация с болюсом 5-ФУ/ЛВ в течение 6 недель в общей сложности в каждом 8-недельном цикле лечения (режим Roswell Park) у пациентов, которые не являются оптимальными кандидатами для получения терапии первой линии иринотеканом.

Проводились три дополнительных исследования бевацизумаба с участием пациентов с мКРР: терапия первой линии (NO16966), терапия второй линии без предшествующего применения бевацизумаба (E3200), и терапия второй линии с предшествующим применением бевацизумаба после прогрессирования заболевания в ходе терапии первой линии (ML18147). В этих исследованиях бевацизумаб применялся в следующих режимах дозирования в комбинации с FOLFOX-4 (5-FU/LV/оксалиплатин), XELOX (капецитабин/оксалиплатин), а также фторпиримидин/иринотекан и фторпиримидин/оксалиплатин:

- NO16966: Авастин® 7.5 мг/кг массы тела каждые 3 недели в комбинации с капецитабином для приема внутрь и оксалиплатином для внутривенного введения (XELOX) или Авастин® 5 мг/кг каждые 2 недели в комбинации с лейковорином и 5-фторурацилом болюсно, а затем инфузионно, и оксалиплатином в/в (FOLFOX-4).

Комбинированная терапия препаратом Авастин®, терапия второй линии (общие сведения)

Было проведено 2 исследования влияния препарата Авастин® на метастатический колоректальный рак: терапия второй линии без предшествующей терапии препаратом Авастин®

(E3200) и терапия второй линии с предшествующей терапией препаратом Авастин® после прогрессирования при применении терапии первой линии (ML18147). В данных исследованиях препарат Авастин® применялся в комбинации с FOLFOX-4 (FU/LV/оксалиплатин) либо фторпиримидином/иринотеканом и фторпиримидином/оксалиплатином в следующих режимах дозирования:

- E3200: Авастин® 10 мг/кг массы тела каждые 2 недели в комбинации с лейковорином и 5-фторурацилом болюсно, а затем инфузионно, и оксалиплатином в/в (FOLFOX-4).
- ML18147: Авастин® 5.0 мг/кг массы тела каждые 2 недели либо Авастин® 7.5 мг/кг массы тела каждые 3 недели в комбинации с фторпиримидином/иринотеканом и фторпиримидином/оксалиплатином для пациентов с прогрессированием заболевания после терапии первой линии препаратом Авастин® в комбинации с химиотерапией оксалиплатином или иринотеканом. Применение режимов с иринотеканом либо оксалиплатином было изменено в зависимости от применения оксалиплатина либо иринотекана в первой линии.

Детали исследования:

AVF2107g: В данном рандомизированном, двойном слепом, клиническом исследовании III фазы с активным контролем оценивали Авастин® в комбинации с IFL в качестве терапии первой линии метастатической карциномы толстой или прямой кишки. После рандомизации 813 пациентов получили IFL+плацебо (группа 1) или IFL+Авастин® (5 мг/кг каждые 2 недели, группа 2) (Таблица 1). Третья группа пациентов получала 5-ФУ/ЛВ (болюс)+Авастин® (группа 3). Набор пациентов в группу 3, согласно протоколу исследования, был прекращен после подтверждения безопасности комбинации Авастин® с режимом IFL и признания профиля безопасности приемлемым. Все виды терапии продолжались до прогрессирования заболевания. Средний возраст участников составлял 59,4 года; показатель общего состояния 56,6% пациентов по классификации Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) составлял 0, 43% пациентов – 1, 0,4% пациентов – 2. Лучевую терапию ранее получали 15,5% пациентов, химиотерапию – 28,4%.

Первичным параметром эффективности в данном исследовании была общая выживаемость. Добавление препарата Авастин® к IFL существенно увеличило общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования заболевания и суммарную эффективность терапии (подробные сведения представлены в Таблице 4). Клиническая польза, оценивавшаяся по показателю общей выживаемости, отмечалась во всех подгруппах, предварительно сформированных по таким показателям, как возраст, пол, общее состояние, локализация первичной опухоли, количество затронутых органов и продолжительность метастазирования.

В Таблице 4 представлены результаты эффективности препарата Авастин® в комбинации с химиотерапией по схеме IFL.

Таблица 4. Результаты эффективности терапии в исследовании AVF2107g

	AVF2107g	
	Группа 1 IFL + плацебо	Группа 2 IFL + Авастин ^a
Количество пациентов	411	402
Общая выживаемость		
Медианная продолжительность (в месяцах)	15,6	20,3
95% ДИ	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Отношение рисков ^b	0,660	

	(p-значение = 0,00004)	
Выживаемость без прогрессирования		
Медианная продолжительность (в месяцах)	6,2	10,6
Отношение рисков	0,54 (p-значение < 0,0001)	
Уровень общего ответа		
Соотношение (%)	34,8	44,8
	(p-значение = 0,0036)	

^a 5 мг/кг каждые 2 недели.

^b Набор пациентов прекращен согласно протоколу.

У 110 пациентов, рандомизированных в Группу 3 (5-FU/FA + Авастин) до отмены данной группы, медиана общей выживаемости составила 18,3 месяца, а медиана выживаемости без прогрессирования заболевания – 8,8 месяца.

AVF2192g: В данном рандомизированном, двойном слепом клиническом исследовании II фазы с активным контролем препарат Авастин® изучали в комбинации с 5-ФУ/ЛВ в качестве терапии первой линии метастатического колоректального рака у пациентов, которые не являлись оптимальными кандидатами для терапии первой линии иринотеканом. После рандомизации 105 пациентов получали 5-ФУ/ЛВ+плацебо и 104 пациентов получали 5-ФУ/ЛВ+Авастин® (5 мг/кг каждые 2 недели). Пациентов лечили до прогрессирования заболевания. Добавление препарата Авастин® (5 мг/кг каждые 2 недели) к 5-ФУ/ЛВ привело к более высокой частоте объективного ответа и существенно более продолжительной выживаемости без прогрессирования заболевания, чем при получении только одной химиотерапии по схеме 5-ФУ/ЛВ. Продолжительность выживаемости также была несколько больше.

AVF0780g:

Данное исследование фазы II было рандомизированным, активно контролируемым, открытым клиническим исследованием, в котором Авастин® применялся в комбинации с 5-FU/FA в качестве терапии первой линии метастатического колоректального рака. Медианный возраст испытуемых составил 64 года. Предшествующую химиотерапию получали 19% пациентов, предшествующую лучевую терапию – 14%.

Семьдесят один пациент был рандомизирован к терапии по схеме «болюс 5-FU/FA» или «5-FU/FA + Авастин® (5 мг/кг каждые 2 недели)». Третья группа из 33 пациентов получала терапию по схеме «болюс 5-FU/FA + Авастин® (10 мг/кг каждые 2 недели)». Пациенты получали терапию до прогрессирования заболевания. Первичными конечными точками были частота объективных ответов и выживаемость без прогрессирования заболевания. Добавление Авастина 5 мг/кг каждые две недели к 5-FU/FA позволило получить более высокую частоту объективных ответов, более продолжительное выживаемость без прогрессирования и тренд к более продолжительному выживанию в сравнении с химиотерапией 5-FU/FA (см. Таблицу 5). Данные результаты в плане эффективности согласуются с результатами клинического исследования AVF2107g.

Данные по эффективности, полученные в исследованиях AVF0780g и AVF2192g в отношении Авастина в комбинации с химиотерапией 5-FU/FA, подытожены в Таблице 5.

Таблица 5. Эффективность: результаты исследований AVF0780g и AVF2192g

	AVF0780g	AVF2192g
--	----------	----------

	5-FU/FA	5-FU/FA + Авастин	5-FU/FA + Авастин ^b	5-FU/FA + плацебо	5-FU/FA + Авастин
Количество пациентов	36	35	33	105	104
Общая выживаемость					
Медианная продолжительность (в месяцах)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95% ДИ				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Отношение рисков ^c	-	0,52	1,01		0,79
р-значение		0,073	0,978		0,16
Выживание без прогрессирования					
Медианная продолжительность (в месяцах)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Отношение рисков		0,44	0,69		0,5
р-значение	-	0,0049	0,217		0,0002
Уровень общего ответа					
Соотношение (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95% ДИ	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
р-значение		0,029	0,43		0,055
Длительность ответа					
Медианная продолжительность (в месяцах)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75 процентиль (в месяцах)	5,5 – NR	6,1 – NR	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

^a 5 мг/кг каждые две недели.

^b 10 мг/кг каждые две недели.

^c По отношению к контрольной группе.

NR = не достигнуто.

NO16966: Представляло собой рандомизированное, двойное слепое (для бевацизумаба) клиническое исследование III фазы, в котором изучали препарат Авастин® 7.5 мг/кг, назначавшийся в комбинации с капецитабином для приема внутрь и оксалиплатином для внутривен-

ного введения (XELOX) каждые 3 недели. Альтернативно, препарат Авастин® в дозе 5 мг/кг назначали в комбинации с лейковорином и 5-фторурацилом болюсно, после чего следовала инфузия 5-фторурацила с внутривенным введением оксалиплатина (FOLFOX-4) каждые 2 недели. Исследование состояло из двух частей: первоначальная демаскированная часть с двумя группами лечения (Часть I), в которой пациенты были рандомизированы на две разные группы лечения (XELOX и FOLFOX-4), и последующая часть факторного плана по схеме 2x2 с 4 группами лечения (Часть II), во время которой пациенты были рандомизированы на 4 группы лечения (XELOX+плацебо, FOLFOX-4+плацебо, XELOX+Авастин®, FOLFOX-4+Авастин®). В Части II распределение в группы лечения было двойным слепым относительно препарата Авастин®.

В целом, приблизительно 350 пациентов было рандомизировано в каждую из 4 групп лечения во время Части II исследования.

Таблица 6. Схемы лечения в исследовании NO16966 (МКРР)

	Лечение	Начальная доза	Схема лечения
FOLFOX-4 или FOLFOX-4+Авастин®	Оксалиплатин	85 мг/м ² внутривенно 2 часа	Оксалиплатин в День 1
	Лейковорин	200 мг/м ² внутривенно 2 часа	Лейковорин в Дни 1 и 2
	5-фторурацил	400 мг/м ² в/в болюс 600 мг/м ² внутривенно 22 часа	5-фторурацил в/в болюс/инфузия каждый в Дни 1 и 2
	Плацебо или Авастин®	5 мг/кг внутривенно 30-90 минут	День 1, до FOLFOX-4, каждые 2 недели
XELOX или XELOX+Авастин®	Оксалиплатин	130 мг/м ² внутривенно 2 часа	Оксалиплатин в День 1
	Капецитабин	по 1000 мг/м ² внутрь два раза в сутки	Капецитабин внутрь два раза в сутки в течение 2 недель (затем 1 неделя без лечения)
	Плацебо или Авастин®	7.5 мг/кг внутривенно 30-90 минут	День 1, до XELOX, каждые 3 недели
5-Фторурацил: в/в болюсная инъекция немедленно после Лейковорина.			

Первичным параметром эффективности в исследовании была продолжительность выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП). Исследование преследовало 2 основные цели: продемонстрировать, что XELOX не хуже, чем FOLFOX-4, и что препарат Авастин® в комбинации с химиотерапией FOLFOX-4 или XELOX был лучше, чем только химиотерапия. Обе сопервичные цели были достигнуты:

- Неменьшая эффективность режимов терапии XELOX в сравнении с режимами терапии FOLFOX-4 в контексте общего сравнения была продемонстрирована на примере выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости в отвечающей необходимыми требованиями протокольной популяции пациентов.
- Преимущество режимов терапии с применением препарата Авастин® над режимами исключительно химиотерапии в целом было продемонстрировано на примере выживаемости без прогрессирования в популяции всех включенных пациентов (ITT) (Таблица 7). Результаты вторичных анализов ВБП, основанных на оценке отклика в «период применения», подтвердили существенно более значимую клиническую пользу препарата Авастин® (см. Таб-

лицу 7), что согласуется со статистически значимой пользой, о которой свидетельствуют результаты сводного анализа.

Таблица 7. Основные результаты эффективности для анализа превосходства (ITT популяция, исследование NO16966)

Конечная точка (в месяцах)	FOLFOX-4 или XELOX + плацебо (n=701)	FOLFOX-4 или XELOX + бевацизумаб (n=699)	P-значение
Первичная конечная точка			
Медианная ВБП **	8,0	9,4	0,0023
Отношение рисков (97,5% ДИ) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Вторичные конечные точки			
Медианная ВБП (в период применения)**	7,9	10,4	< 0,0001
Отношение рисков (97,5% ДИ)	0,63 (0,52–0,75)		
Суммарная эффективность терапии (по оценке исследователя)**	49,2%	46,5%	
Медианная общая выживаемость*	19,9	21,2	0,0769
Отношение рисков (97,5% ДИ)	0,89 (0,76–1,03)		

* Анализ общей выживаемости на дату окончания сбора клинических данных 31 января 2007 года

** Первичный анализ на дату окончания сбора клинических данных 31 января 2006 года

^a по отношению к контрольной группе

В подгруппе терапии FOLFOX медианная ВБП составила 8,6 месяца для пациентов, получавших плацебо, и 9,4 месяца для пациентов, получавших бевацизумаб (ОР = 0,89, 97,5% ДИ = [0,73; 1,08]; p-значение = 0,1871). Соответствующие результаты в подгруппе терапии XELOX составили 7,4 и 9,3 месяца (ОР = 0,77, 97,5% ДИ = [0,63; 0,94]; p-значение = 0,0026).

В подгруппе терапии FOLFOX медианная общая выживаемость составила 20,3 месяца для пациентов, получавших плацебо, и 21,2 месяца для пациентов, получавших бевацизумаб (ОР = 0,94, 97,5% ДИ = [0,75; 1,16]; p-значение = 0,4937). Соответствующие результаты в подгруппе терапии XELOX составили 19,2 и 21,4 месяца (ОР = 0,84, 97,5% ДИ = [0,68; 1,04]; p-значение = 0,0698).

ECOG E3200: Представляло собой рандомизированное, контролируемое, открытое исследование III фазы, в котором изучали Авастин® 10 мг/кг в качестве монотерапии или в комбинации с лейковорином и 5-фторурацилом болюсно, после чего следовала инфузия 5-фторурацила с внутривенным введением оксалиплатина (FOLFOX-4), применявшихся в течение 2-недельной схемы лечения у ранее получавших лечение пациентов (вторая линия) с распространенным колоректальным раком. В группах получения химиотерапии в режиме FOLFOX-4 использовали одни и те же дозы и режимы лечения, указанные в Таблице 2 для исследования NO16966.

Первичной конечной точкой в данном исследовании была общая выживаемость, определенная как период времени от момента рандомизации до летального исхода в результате любой причины. Было рандомизировано 829 пациентов (292 в FOLFOX-4 группу, 293 в группу Авастин®+FOLFOX-4 и 244 в группу монотерапии препаратом Авастин®). Добавление препарата Авастин® к FOLFOX-4 привело к статистически существенному продлению общей выживаемости. Также наблюдали статистически значимые улучшения в показателях выживаемости без прогрессирования заболевания и частоты объективного ответа (см. Таблицу 8).

Таблица 8. Результаты эффективности терапии в исследовании E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 +Авастин®^a
Количество пациентов	292	293
Общая выживаемость		
Медиана (месяцев)	10.8	13.0
95% доверительный интервал	10.12-11.86	12.09-14.03
Отношение рисков ^b	0.751 (p-значение=0.0012)	
Выживаемость без прогрессирования заболевания		
Медиана (месяцев)	4.5	7.5
Отношение рисков	0.518 (p-значение<0,0001)	
Уровень объективного ответа		
Уровень ответа	8.6%	22.2%
	(p-значение<0.0001)	

^a 10 мг/ кг каждые 2 недели.

^b Относительно группы контроля.

В исследовании E3200 не наблюдалось существенных различий в общей выживаемости пациентов, получавших монотерапию препаратом Авастин® (досрочное прекращение лечения), по сравнению с таковыми, которые получали лечение по схеме FOLFOX-4. Выживаемость без прогрессирования заболевания и частота объективного ответа в группе монотерапии препаратом Авастин® уступали таковым в группе FOLFOX-4.

ML18147: В рандомизированном открытом контролируемом исследовании фазы III сравнивались Авастин® 5.0 мг/кг каждые 2 недели или 7.5 мг/кг каждые 3 недели в комбинации с химиотерапией фторпиримидином и отдельно химиотерапия фторпиримидином у пациентов с метастатическим колоректальным раком с прогрессированием после терапии первой линии препаратом Авастин® плюс химиотерапия. Пациенты с гистологически подтвержденным мКРР и прогрессированием заболевания были рандомизированы 1:1 в течение 3 месяцев после прерывания терапии первой линии препаратом Авастин® для получения химиотерапии

фторпиримидином/оксалиплатином или фторпиримидином/иринотеканом с препаратом Авастин® либо без него (химиотерапия изменялась в зависимости от химиотерапии первой линии).

Лечение проводилось вплоть до прогрессирования заболевания либо до достижения недопустимой токсичности. Основным критерием эффективности была общая выживаемость, определенная как время от рандомизации до смерти по любой причине. В общей сложности было рандомизировано 820 пациентов. Добавление препарата Авастин® к химиотерапии фторпиримидином привело к статистически значимому увеличению выживаемости пациентов с мКРР с прогрессированием после режима первой линии с препаратом Авастин® (ITT=819) (см. Таблицу 9).

Таблица 9. Результаты эффективности исследования ML18147 (ITT)

	ML18147	
	химиотерапия в составе фторпиримидин/иринотекан или фторпиримидин/оксалиплатин	химиотерапия в составе фторпиримидин/иринотекан или фторпиримидин/оксалиплатин + Авастин ^a
Количество пациентов	410	409
Общая выживаемость		
Медиана (в месяцах)	9,8	11,2
Отношение рисков (95% доверительный интервал)	0,81 (0,69, 0,94) (p-значение = 0,0062)	
Выживаемость без прогрессирования		
Медиана (в месяцах)	4,1	5,7
Отношение рисков (95% доверительный интервал)	0,68 (0,59, 0,78) (p-value < 0,0001)	
Частота объективных ответов (ЧОО)		
Пациенты, включенные в анализ	406	404
Соотношение	3,9%	5,4%
	(p-значение = 0,3113)	

^a 5,0 мг/кг каждые 2 недели или 7,5 мг/кг каждые 3 недели.

Также наблюдались статистически достоверные улучшения показателя выживаемости без прогрессирования. Частота объективного ответа была низкой в обеих ветках исследования, разница статистически недостоверная.

В исследовании E3200 пациентам, ранее не получавшим бевацизумаб, вводилась доза бевацизумаба, эквивалентная 5 мг/кг/неделя. В исследовании ML18147 пациентам, которые бевацизумаб получали ранее, бевацизумаб вводили в дозе, эквивалентной 2,5 мг/кг/неделя. Перекрестное сравнение данных по эффективности и безопасности в указанных исследованиях ограничено ввиду различий этих исследований, прежде всего, различий в плане популяций пациентов, предшествующего применения бевацизумаба и режимов химиотерапии. Обе дозы бевацизумаба (эквивалентные 5 мг/кг/неделя и 2,5 мг/кг/неделя) дали статистически значи-

мый положительный эффект в плане общей выживаемости (OS) (ОР 0,751 в исследовании E3200; ОР 0,81 в исследовании ML18147) и ВБП (ОР 0,518 в исследовании E3200; ОР 0,68 в исследовании ML18147). Общая частота НЯ 3-5 степени в исследовании E3200 была выше, чем в исследовании ML18147.

Метастатический рак молочной железы

Два масштабных Фазы III клинических исследования были спланированы с целью изучения эффективности препарата Авастин® в комбинации с двумя отдельными средствами химиотерапии. Первичной конечной точкой была ВБП. Клинически и статистически значимое увеличение ВБП наблюдалось в обоих исследованиях.

Ниже приводятся результаты в отношении ВБП, полученные при применении отдельных средств химиотерапии по данному показанию:

- Исследование E2100 (паклитаксел)
- Увеличение медианы ВБП на 5,6 месяца, ОР 0,421 ($p < 0,0001$, 95% ДИ 0,343; 0,516)
- Исследование AVF3694g (капецитабин)
- Увеличение медианы ВБП на 2,9 месяца, ОР 0,69 ($p = 0,0002$, 95% ДИ 0,56; 0,84)

Дополнительные сведения по каждому исследованию и результаты приводятся ниже.

ECOG E2100: Исследование E2100 представляло собой открытое, рандомизированное, многоцентровое испытание с активным контролем, в котором оценивали Авастин® в комбинации с паклитакселом для лечения, местно-распространенного или метастатического HER2-отрицательного рака молочной железы у пациенток, которые ранее не получали химиотерапию при местно-распространенном или метастатическом заболевании. Была разрешена предварительная гормональная терапия для лечения метастатического заболевания. Адъювантная терапия таксанами была разрешена только в том случае, если она была завершена не менее чем за 12 месяцев до начала исследования.

Пациентки были рандомизированы на получение либо монотерапии паклитакселом (90 мг/м² внутривенно в течение более 1 часа один раз в неделю на протяжении трех из четырех недель), либо комбинации паклитаксела с препаратом Авастин® (10 мг/кг массы тела каждые две недели). Предшествующая гормональная терапия метастатического заболевания допускалась. Адъювантная терапия таксанами допускалась лишь в том случае, если она была завершена как минимум за 12 месяцев до начала исследования. У большинства из 722 пациенток, участвовавших в исследовании, имела место HER2-отрицательное заболевание (90%), лишь у небольшого числа участниц статус заболевания был неизвестен (8%) или имел место подтвержденный HER2-положительный статус, данные пациентки получали трастузумаб ранее или были признаны неподходящими для терапии трастузумабом. Кроме того, 65% пациенток получали адъювантную химиотерапию: 19% ранее получали таксаны, 49% ранее получали антрациклины. Пациентки с метастазами в центральную нервную систему, в том числе в леченными или удаленными поражениями головного мозга, исключались.

Лечение исследуемым препаратом продолжали до прогрессирования заболевания. Пациентки, которые преждевременно завершили получение химиотерапии, продолжали лечение препаратом Авастин® в качестве монотерапии до прогрессирования заболевания. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), оцененная исследователем. Также провели независимую оценку первичной конечной точки.

65% пациенток получали адъювантную химиотерапию (в том числе 19% с использованием таксанов и 49% – антрациклинов). Характеристики пациенток были схожими в двух группах исследования. Результаты исследования представлены в Таблице 10.

Таблица 10. Исследование E2100 – результаты эффективности

Выживаемость без прогрессирования				
По оценке исследователя*			По оценке IRF	
	Паклитаксел (n=354)	Паклитаксел / Авастин (n=368)	Паклитаксел (n=354)	Паклитаксел / Авастин (n=368)
Медиана ВБП (в месяцах)	5,8	11,4	5,8	11,3
ОР (95% ДИ)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
р-значение	< 0,0001		< 0,0001	
Частота ответов (у пациентов с измеряемыми проявлениями болезни)				
	По оценке исследователя		По оценке IRF	
	Паклитаксел (n=273)	Паклитаксел / Авастин (n=252)	Паклитаксел (n=243)	Паклитаксел / Авастин (n=229)
Пациентки с объективным ответом (%)	23,4	48,0	22,2	49,8
р-значение	< 0,0001		< 0,0001	

* первичный анализ

Общая выживаемость (OS)		
	Паклитаксел (n=354)	Паклитаксел/ Авастин (n=368)
Медиана OS (в месяцах)	24,8	26,5
ОР (95% ДИ)	0,869 (0,722; 1,046)	
р-значение	0,1374	

Клиническая эффективность (польза) препарата Авастин®, на основании оценки ВБП, отмечалась во всех изучавшихся предварительно выделенных подгруппах (интервал без заболевания, количество метастатических участков, предшествующая адъювантная терапия и статус эстроген-рецепторов (ER)).

AVF3694g

Исследование AVF3694g Фазы III (многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое) проводилось с целью оценки эффективности и безопасности терапии препаратом Авастин® в комбинации с химиотерапией в сравнении с химиотерапией в комбинации

ции с плацебо в контексте терапии первой линии HER2-отрицательного метастатического или местно рецидивирующего рака молочной железы.

Химиотерапию исследователь назначал на свое усмотрение до рандомизации в соотношении 2:1: «химиотерапия + Авастин®» или «химиотерапия + плацебо». Выбор средств химиотерапии был следующим: капецитабин, таксан (связанный с белком плазмы паклетаксел, доцетаксел) и препараты на основе антрациклина (доксорубин/циклофосфамид, эпирубицин/циклофосфамид, 5-фторурацил/доксорубин/циклофосфамид, 5-фторурацил/эпирубицин/циклофосфамид) каждые три недели (к3н). Авастин® или плацебо применяли в дозе 15 мг/кг к3н.

Исследование включало фазу слепой терапии, опциональную фазу открытой терапии после прогрессирования и фазу отслеживания выживаемости. В фазе слепой терапии пациентки получали химиотерапию и лекарственное средство (Авастин® или плацебо) каждые 3 недели до прогрессирования заболевания, токсичности, ограничивающей лечение или смерти. После документально подтвержденного прогрессирования пациентки могли получить немаскированную терапию препаратом Авастин® и одним из многочисленных средств терапии второй линии.

Статистические анализы проводились по отдельности для 1) пациентов, получавших капецитабин в комбинации с препаратом Авастин® или плацебо; 2) пациентов, получавших химиотерапию на основе таксанов или антрациклинов в комбинации с препаратом Авастин® или плацебо. Первичной конечной точкой была ВБП, согласно оценке исследователя. Кроме того, оценку первичной конечной точки также проводил независимый наблюдательный комитет (IRC).

Результаты данного исследования, полученные на основании предусмотренных итоговым протоколом анализов выживаемости без прогрессирования и частоты ответов для независимо поддерживаемой когорты капецитабина в исследовании AVF3694g представлены в Таблице 11. Также представлены результаты эксплоративного анализа общей выживаемости, включающие дополнительные 7 месяцев последующего отслеживания (умерли примерно 46% пациенток). Авастин® в открытой фазе исследования в группе «капецитабин + плацебо» получили 62,1% пациенток, а в группе «капецитабин + Авастин®» - 49,9%.

Таблица 11. Исследование AVF3694g – результаты эффективности: Капецитабин^a и Авастин/Плацебо (Кап+Авастин/Пл)

Выживаемость без прогрессирования ^b				
По оценке исследователя*			По оценке IRC	
	Кап + Пл (n=206)	Кап + Авастин® (n=409)	Кап + Пл (n=206)	Кап + Авастин® (n=409)
Медиана ВБП (в месяцах)	5,7	8,6	6,2	9,8
Отношение рисков в сопоставлении с группой плацебо (95% ДИ)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
р-значение	< 0,0002		< 0,0011	

Частота ответов (у пациентов с измеряемыми проявлениями болезни) ^b		
	Кап + Пл (n=161)	Кап + Авастин [®] (n=325)
Пациентки с объективным ответом (%)	23,6	35,4
p-значение	0,0097	
Общая выживаемость ^b		
ОР (95% ДИ)	0,88 (0,69; 1,13)	
p-значение (эксплоративный анализ)	0,33	

^a1000 мг/м² перорально два раза в сутки в течение 14 дней, каждые 3 недели

^bСтратифицированный анализ включал все события с прогрессированием или с летальным исходом, кроме тех, в которых непротокольная терапия (НПТ) была начата до документального подтвержденного прогрессирования заболевания; данные в отношении этих пациентов проверялись (цензурировались) в ходе оценки опухоли, последней перед началом НПТ.

Проводился нестратифицированный анализ ВБП (по оценке исследователя) без цензурирования для непротокольной терапии до прогрессирования заболевания. Результаты этих анализов были схожи с первичными результатами в отношении ВБП.

Распространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ)

Безопасность и эффективность препарата Авастин® в дополнение к химиотерапии препаратами платины в контексте терапии первой линии несквамозного немелкоклеточного рака легких (НМКРЛ) изучались в ходе клинических исследований E4599 и BO17704. Польза в плане общей выживаемости была подтверждена в исследовании E4599, в ходе которого бевацизумаб применялся в дозе 15 мг/кг/к3н. Результаты клинического исследования BO17704 свидетельствовали о том, что бевацизумаб в дозах 7,5 мг/кг/к3н и 15 мг/кг/к3н повышает выживаемость без прогрессирования и частоту ответов.

E4599

E4599 было открытым, рандомизированным, активно контролируемым, многоцентровым клиническим исследованием, оценивающим Авастин в качестве терапии первой линии у пациентов с местнораспространенным (стадия IIb со злокачественным плевральным выпотом), метастатическим или рецидивирующим НМКРЛ, отличным от преимущественно плоскоклеточного гистологического исследования. Пациенты были рандомизированы для химиотерапии на основе платины (паклитаксел 200 мг / м²) и карбоплатина

AUC = 6,0, при внутривенной инфузии (ПК) в день 1 каждого 3-недельного цикла до 6 циклов или ПК в комбинации с Авастином в дозе 15 мг / кг в/в инфузии в день 1 каждого 3-недельного цикла. После по завершении шести циклов химиотерапии карбоплатин-паклитаксел или после преждевременного прекращения химиотерапии пациенты в группе Авастин + карбоплатин-паклитаксел продолжали получать Авастин в виде отдельного агента каждые 3 недели до прогрессирования заболевания. 878 пациентов были рандомизированы в две группы. В ходе исследования из числа пациентов, получавших пробное лечение, 32,2% (136/422) пациентов получали 7–12 введений Авастина и 21,1% (89/422) пациентов получили 13 или более введений Авастина.

Первичной конечной точкой была продолжительность выживания. Результаты представлены в Таблице 12.

Таблица 12. Эффективность: результаты исследования E4599

	Группа 1 Карбоплатин/ Паклитаксел	Группа 2 Карбоплатин/ Паклитаксел + Авастин® 15 мг/кг каждые 3 недели
Количество пациентов	444	434
Общая выживаемость		
Медиана (в месяцах)	10,3	12,3
Отношение рисков	0,80 (p=0,003) 95% ДИ (0,69; 0,93)	
Выживаемость без прогрессирования		
Медиана (в месяцах)	4,8	6,4
Отношение рисков	0,65 (p < 0,0001) 95% ДИ (0,56; 0,76)	
Общая частота ответов		
Соотношение (%)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

Согласно результатам эксплоративного анализа, степень положительного влияния препарата Авастин® на общую выживаемость в подгруппе пациентов без гистологии аденокарциномы была менее выраженной.

BO17704

Исследование BO17704 было рандомизированным, двойным слепым испытанием III фазы, в котором изучали Авастин® в комбинации с цисплатином и гемцитабином в сравнении с плацебо, цисплатином и гемцитабином у пациентов с местно распространенным, метастатическим или рецидивирующим неплоскоклеточным НМКРЛ, ранее не получившие химиотерапию. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП); вторичной конечной точкой для данного исследования была продолжительность общей выживаемости.

Пациенты были рандомизированы либо на получение химиотерапии на основе препаратов платины (цисплатин 80 мг/м² в/в инфузия в День 1 и гемцитабин 1250 мг/м² в/в инфузия в Дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла) вплоть до 6 циклов (ЦГ) с плацебо, либо на получение химиотерапии ЦГ с препаратом Авастин® 7.5 или 15 мг/кг в/в инфузия в День 1 каждого 3-недельного цикла. В группах лечения препаратом Авастин® пациенты могли получать Авастин® в качестве монотерапии каждые 3 недели до прогрессирования заболевания или до возникновения непереносимых нежелательных реакций. Результаты исследования показывают, что 94% (277/296) пациентов, подходивших для участия в исследовании, продолжали получать монотерапию бевацизумабом во время 7 цикла. Большая часть пациентов (приблизительно 62%) продолжала получать различные виды противоопухолевого лечения, не указанные в протоколе, которые могли оказывать влияние на выживаемость.

В Таблице 13 представлены результаты эффективности.

Таблица 13. Результаты эффективности терапии в исследовании BO17704

	Циспла- тин/гемцитабин+ плацебо	Циспла- тин/гемцитабин+Авастин® 7.5 мг/кг каждые 3 недели	Циспла- тин/гемцитабин+Авастин® 15 мг/кг каждые 3 недели
Количество пациентов	347	345	351
Выживаемость без про-			

НД РБ

7624 - 2020

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Avastin BY SPC 8.0

грессирования заболе-			
вания			
Медиана (месяцев)	6.1	6.7 (p=0.0026)	6.5 (p=0.0301)
Отношение рисков		0.75 (0.62; 0.91)	0.82 (0.68; 0.98)
Лучший уровень общего	20.1%	34.1%	30.4%
ответа^a		(p<0.0001)	(p=0.0023)
Общая выживаемость			
Медиана (месяцев)	13.1	13.6	13.4
Отношение рисков		(p=0.4203) 0.93 [0.78; 1.11]	(p=0.7613) 1.03 [0.86; 1.23]

Первая линия распространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) с активной EGFR-мутацией в комбинации с эрлотинибом

JO25567

Исследование JO25567 было рандомизированным, открытым многоцентровым исследованием фазы II, проведенным в Японии для оценки эффективности и безопасности Авастина, используемого в дополнение к эрлотинибу, у пациентов с НМРЛ с активированными мутациями EGFR (делеция 19 экзона или экзон 21 мутация L858R), которые ранее не получали системную терапию по поводу стадии IIIB / IV или рецидива заболевания.

Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) на основе независимой обзорной оценки. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость, частоту ответа, частоту контроля заболевания, продолжительность ответа и безопасность.

Статус мутации EGFR был определен для каждого пациента при предварительном скрининге, и 154 пациента были рандомизированы для получения либо эрлотиниба + Авастин (эрлотиниб 150 мг перорально в день + Авастин [15 мг / кг внутривенно каждые 3 недели]) или монотерапии эрлотинибом (150 мг перорально в день) до прогрессирования заболевания (PD) или развития неприемлемой токсичности. В отсутствие БП прекращение одного компонента исследуемого лечения в группе эрлотиниб + Авастин не приводило к прекращению приема другого компонента исследуемого лечения, как указано в протоколе исследования.

Таблица 14. Результаты эффективности терапии в исследовании JO25567

	Эрлотиниб N=77 [#]	Эрлотиниб+Авастин [®] N=75 [#]
Выживаемость без прогрессирования заболевания		
Медиана (месяцев)	9.7	16.0
Отношение рисков (95% ДИ)		0.54 (0.36; 0.79)
р-значение		0.0015
Частота общего ответа^a		
Частота (n)	63.6% (49)	69.3% (52)
р-значение		0.4951
Общая выживаемость*		
(месяцев)		
Медиана	47.4	47.0

Отношение рисков (95% ДИ)	0.81 (0.53; 1.23)
p-значение	0.3267

Всего было рандомизировано 154 пациента (статус ECOG 0 или 1). Однако двое из рандомизированных пациентов прекратили исследование до получения какого-либо лечения в исследовании

^ Слепой независимый обзор (первичный анализ, определяемый протоколом)

* Исследовательский анализ: окончательный анализ ОВ на момент прекращения клинических испытаний 31 октября 2017 г., прил. 59% пациентов умерли

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак (мПКР)

BO17705

Авастин® в комбинации с интерфероном альфа-2а в контексте терапии первой линии метастатического почечно-клеточного рака (BO17705)

Исследование BO17705 представляло собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование III фазы, проводимое для оценки эффективности и безопасности препарата Авастин® в комбинации с интерфероном (IFN) альфа-2а в сравнении с монотерапией IFN альфа-2а в качестве терапии первой линии при метастатическом почечно-клеточном раке (мПКР). У 649 рандомизированных пациентов (641 завершили лечение) с мПКР было зафиксировано общее состояние по Карнофски (ОСК) $\geq 70\%$, отсутствие метастазов в ЦНС и соответствующая функция органа. Как IFN альфа-2а (три раза в неделю в рекомендуемой дозе 9 млн. МЕ) плюс Авастин® (10 мг/кг каждые 2 недели), так и плацебо и IFN альфа-2а вводили до прогрессирования заболевания. Пациенты были стратифицированы в зависимости от страны и показателя Мотцера. Было продемонстрировано, что группы лечения были хорошо сбалансированы по прогностическим факторам.

Первичной конечной точкой исследования была ОВ. Одной из вторичных конечных точек была ВБП. Добавление препарата Авастин® к IFN альфа-2а улучшило как ВБП, так и частоту объективного ответа опухоли. Эти результаты были подтверждены независимым рентгенологическим обследованием. Тем не менее, улучшение показателя первичной конечной точки, ОВ, к 2-ум месяцам не было существенным (OR=0.91). Большая часть пациентов (приблизительно 63% ИФН/плацебо, 55% Авастин®/ИФН) получала различное противоопухолевое лечение вне протокола, включающее применение противоопухолевых средств. В Таблице 15 представлены результаты эффективности.

Таблица 15. Результаты эффективности терапии, полученные во время проведения исследования BO17705

BO17705		
	ИФН+плацебо/(ННК*)	ИФН+Авастин®/(ННК)
Количество пациентов	322	327
Выживаемость без прогрессирования заболевания		
Медиана (месяцев)	5.4	10.2
	0.52; 0.75 (p-значение<0.0001)	
Отношение рисков [95 % ДИ]		
Частота объективного ответа (%) у пациентов с измеряемыми опухолями		
n	289	306
Частота ответа	12.8%	31.4%
	(p-значение<0.0001)/(p-значение<0.0001)	
Общая выживаемость		
Медиана (месяцев)	21.3	23.3

Отношение рисков [95 % ДИ]

0.91 [0.76; 1.10]
 (p-значение=0.3360)

* ННК – независимый наблюдательный комитет.

а Интерферон альфа-2а 9 ММЕ 3 раза в неделю

b Бевацизумаб 10 мг/кг каждые 2 недели

Исследовательская многофакторная регрессионная модель Кокса продемонстрировала, что следующие прогностические факторы были в значительной степени связаны с выживаемостью, независимо от лечения: пол, содержание лейкоцитов, содержание тромбоцитов, снижение массы тела в течение 6 месяцев до начала исследования, количество органов с метастазами, сумма наибольшего диаметра поражений органов-мишеней, показатель Мотцера. Статистическая корректировка данных для этих исходных факторов дала отношение рисков (ОР) лечения, равное 0.78 (95% ДИ [0.63; 0.96], $p=0.0219$), что указывает на 22% снижение риска летального исхода для пациентов в группе «Авастин® + IFN альфа-2а», в сравнении с группой «IFN альфа-2а».

97 пациентам в группе ИФН альфа-2а+плацебо и 131 пациенту в группе ИФН альфа-2а+Авастин® снижали дозу ИФН альфа-2а с 9 млн. МЕ до 6 или 3 млн. МЕ три раза каждую неделю согласно протоколу. Как было продемонстрировано анализом подгруппы, снижение дозы не оказало влияния на эффективность комбинации препарата Авастин® и ИФН альфа-2а. Из 131 пациента в группе ИФН альфа-2а+Авастин®, которым дозу ИФН альфа-2а снижали до 6 или 3 млн МЕ, у 73%, 52% и 21% не наблюдали прогрессирования заболевания на 6, 12 и 18 месяцах, соответственно, по сравнению с 61%, 43% и 17% от общего количества пациентов, которые получали Авастин®+ИФН альфа-2а.

AVF2938: Представляло собой рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование II фазы, в котором оценивали препарат Авастин® 10 мг/кг каждые две недели и ту же дозу препарата Авастин® в комбинации с эрлотинибом 150 мг каждый день у пациентов с метастатическим ПКР. В целом 104 пациента были рандомизированы для лечения в данном исследовании: 53 для лечения препаратом Авастин® 10 мг/кг каждые 2 недели плюс плацебо и 51 для лечения препаратом Авастин® 10 мг/кг каждые 2 недели плюс эрлотиниб 150 мг ежедневно. Анализ первичной конечной точки продемонстрировал отсутствие различий между группой лечения Авастин®+плацебо и группой лечения Авастин®+эрлотиниб (медиана ВВП 8.5 в сравнении с 9.9 месяца). У семи пациентов в каждой группе лечения наблюдали объективный ответ.

AVF0890

AVF0890 – это рандомизированное исследование фазы II, проведенное для сравнения эффективности и безопасности бевацизумаба по сравнению с плацебо. В общей сложности 116 пациентов были рандомизированы для приема бевацизумаба в дозе 3 мг / кг каждые 2 недели ($n = 39$), 10 мг/кг каждые 2 недели; ($n = 37$) или плацебо ($n = 40$). Промежуточный анализ показал значительное удлинение времени до прогрессирования заболевания в группе 10 мг/кг, по сравнению с группой плацебо (отношение рисков 2,55; $p < 0,001$). Была небольшая разница с пограничной значимостью между временем до прогрессирования заболевания в группе 3 мг / кг и в группе плацебо (отношение рисков 1,26; $p = 0,053$). У четырех пациентов был объективный (частичный) ответ, все они получали бевацизумаб в дозе 10 мг / кг; ЧОО для дозы 10 мг / кг составляла 10%.

Эпителиальный рак яичников, фаллопиевых труб и первичный рак брюшины

Первая линия лечения рака яичников

Безопасность и эффективность Авастина в качестве терапии первой линии у пациенток с эпителиальным поражением яичников, фаллопиевых труб или первичным раком брюшины изучались в двух исследованиях III фазы (GOG-0218 и BO17707), в которых оценивался эффект добавления Авастина к карбоплатину и паклитакселу по сравнению с режимом химиотерапии GOG-0218.

Глиобластома (IV степени злокачественности по классификации ВОЗ)

AVF3708g: В открытом, многоцентровом, рандомизированном, несравнительном исследовании (AVF3708g) оценивали профиль эффективности и безопасности препарата Авастин® при лечении пациентов с глиобластомой. Пациенты с первым или вторым рецидивом после лучевой терапии (которая должна была завершиться не менее чем за 8 недель до применения препарата Авастин®) и получения темозоломида, были рандомизированы 1:1 для получения либо монотерапии препаратом Авастин® (10 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 2 недели), либо препарата Авастин® в комбинации с иринотеканом (125 мг/м² или для пациентов, которые одновременно получали фермент-индуцирующие противоэпилептические средства – 340 мг/м² в/в каждые 2 недели) до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Первичными конечными точками исследования были 6-месячная ВБП и ЧОО согласно оценке ННК. Другие конечные точки включали продолжительность ВБП, продолжительность ответа и ОВ. Результаты данного исследования приведены в Таблице 16.

Таблица 16. Результаты эффективности терапии, полученные во время проведения исследования AVF3708g

	Авастин®	Авастин®+иринотекан
Количество пациентов	85	82
Первичные конечные точки		
Выживаемость без прогрессирования заболевания за 6 месяцев (97.5% доверительный интервал) (ННК)	42.6% (29.6%; 55.5%)	50.3% (36.8%; 63.9%)
Частота объективного ответа (ЧОО)[‡] (97.5% доверительный интервал)	28.2% (18.5%; 40.3%)	37.8% (26.5%; 50.8%)
Вторичные конечные точки		
Выживаемость без прогрессирования заболевания (месяцев) Медиана (95% доверительный интервал)	4.2 (2.9; 5.8)	5.6 (4.4; 6.2)
Продолжительность объективного ответа (месяцев) Медиана (95% доверительный интервал)	5.6 (3.0; 5.8)	4.3 (4.2; *)
Общая выживаемость (месяцев) Медиана (95% доверительный интервал)	9.3 (8.2; *)	8.8 (7.8; *)

[‡] ЧОО определяли с использованием измененного критерия МакДональда.

* Невозможно было определить верхний доверительный предел.

Уровень объективного ответа и ВБП в течение 6 месяцев в обеих группах лечения были существенно лучше, чем исторические контроли. Медиана ОВ в группе препарата Авастин®

7624 - 2020

была больше, чем в группе комбинации Авастина® и иринотекан (9.3 месяца в сравнении с 8.8 месяца).

Рак яичников

Терапия рака яичников в первой линии

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Безопасность и эффективность Авастина при терапии рака яичников в первой линии у пациентов с эпителиальным раком яичников, фаллопиевых труб или с первичным перитонеальным раком изучались в двух исследованиях фазы III (GOG-0218 и BO17707), в которых оценивался эффект добавления Авастина к карбоплатину и паклитакселу по сравнению с режимом только химиотерапии.

GOG-0218

Исследование GOG-0218 представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы с тремя группами, в котором оценивался эффект добавления Авастина к одобренному режиму химиотерапии (карбоплатин и паклитаксел) у пациентов с прогрессирующей стадией эпителиального рака яичников, фаллопиевых труб или первичного перитонеального рака (стадии IIIB, IIIC и IV, в соответствии с версией FIGO, 1988 г.).

Пациенты, которые ранее получали терапию бевацизумабом или предшествующую системную противоопухолевую терапию рака яичников (например, химиотерапию, терапию моноклональными антителами, терапию ингибиторами тирозинкиназы или гормональную терапию) или предыдущую лучевую терапию брюшной полости или таза, были исключены из исследования. В общей сложности 1873 пациента были рандомизированы в равных пропорциях в следующие три группы:

- Группа CRR: пять циклов плацебо (начатый цикл 2) в комбинации с карбоплатином (AUC 6) и паклитакселом (175 мг / м²) в течение 6 циклов, за которыми следует только плацебо, в общей сложности до 15 месяцев терапии.
- Группа CPB15: пять циклов Авастина (15 мг / кг каждые 3 недели, начало цикла 2) в комбинации с карбоплатином (AUC 6) и паклитакселом (175 мг / м²) в течение 6 циклов, а затем только плацебо, в общей сложности до 15 месяцев терапии
- Группа CPB15 +: пять циклов Авастина (15 мг / кг каждые 3 недели, начало цикла 2) в комбинации с карбоплатином (AUC 6) и паклитакселом (175 мг / м²) в течение 6 циклов с последующим продолжением использования Авастина (15 мг / кг каждые 3 недели) в качестве единственного агента в общей сложности до 15 месяцев терапии.

Большинство пациентов, включенных в исследование, были белыми (87% во всех трех группах); средний возраст составлял 60 лет в группе CRR и CPB15 и 59 лет в группе CPB15 +; и 29% пациентов в CRR или CPB15 и 26% в CPB15 + были старше 65 лет. В целом примерно 50% пациентов имели GOG PS 0 на исходном уровне, 43% - 1 балл GOG PS и 7% - 2 балла GOG PS. У большинства пациентов был ЕОС (82% в CRR и CPB15, 85% в CPB15 +), за которым следуют РРС (16% в CRR, 15% в CPB15, 13% в CPB15 +) и FTC (1% в CRR, 3% в CPB15, 2% в CPB15 +). Большинство пациентов имели гистологический тип серозной аденокарци-

номы (85% при СРР и СРВ15, 86% при СРВ15 +). В целом, примерно у 34% пациентов на стадии III FIGO была проведена операция по оптимальной циторедукции с явными остаточными признаками болезни, у 40% пациентов на стадии III была произведена субоптимальная циторедукция, и 26% были на стадии IV.

Первичной конечной точкой была ВБП, основанная на оценке исследователя, прогрессирование заболевания по рентгенологическому сканированию или уровням СА 125 или ухудшению симптомов в соответствии с протоколом. Кроме того, был проведен определенный предварительно анализ цензуры данных для событий прогрессирования СА-125, а также независимый обзор ВБП, определяемый рентгенологическим сканированием.

Испытание отвечало своей первичной цели - улучшение ВБП. По сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию (карбоплатин и паклитаксел) в качестве первой линии терапии, пациенты, которые получали бевацизумаб в дозе 15 мг / кг каждые 3 недели в сочетании с химиотерапией и продолжали получать бевацизумаб (СРВ15 +), имели клинически и статистически значимое улучшение ВБП.

У пациентов, которые получали только бевацизумаб в сочетании с химиотерапией и не продолжали получать бевацизумаб (СРВ15), не наблюдалось клинически значимого преимущества в ВБП.

Результаты этого исследования приведены в таблице 17.

Таблица 17 Результаты исследования эффективности в исследовании GOG-0218.

Выживаемость без прогрессирования ¹			
	СРР (n=625)	СРВ15 (n=625)	СРВ15+ (n=623)
Медиана ВБП (в месяцах)	10.6	11.6	14.7
Отношение рисков (95% ДИ) ²		0.89	0.70
р-значение ^{3,4}		(0.78, 1.02) 0.0437	(0.61, 0.81) < 0.0001
Уровень объективного ответа ⁵			
	СРР (n=396)	СРВ15 (n=393)	СРВ15+ (n=403)
Пациенты с объективным ответом	63.4	66.2	66.0
		0.2341	0.2041
Общая выживаемость ⁶			
	СРР (n=625)	СРВ15 (n=625)	СРВ15+ (n=623)
Медиана OS (в месяцах)	40.6	38.8	43.8
Отношение рисков (95% ДИ) ²		1.07 (0.91, 1.25)	0.88 (0.75, 1.04)
р-значение ³		0.2197	0.0641

1. Анализ ВБП по протоколу GOG (не подвергнутый цензуре на предмет прогрессирования СА-125 и не подвергнутый цензуре на предмет NPT до прогрессирования заболевания) исследователь оценил по состоянию на дату окончания сбора данных 25 февраля 2010 г.

2. По сравнению с контрольной группой; стратифицированное отношение рисков.
3. Одностороннее лог-ранговое р-значение
4. При условии, что граница р-значения составляет 0,0116.
5. Пациенты с измеряемыми проявлениями болезни, определенными на исходном уровне.
6. Окончательный анализ общей выживаемости был проведен, когда умерло 46,9% пациентов.

Был проведен предварительно заданный анализ ВБП по состоянию на дату окончания сбора данных 29 сентября 2009 г. Результаты данного анализа следующие:

- Специальный анализ ВБП, оцененный исследователем (без цензуры на прогрессирование СА-125 или непротокольной терапия [NPT]) показывает стратифицированный коэффициент риска 0,71 (95% ДИ: 0,61–0,83, одностороннее лог-ранговое р-значение $p < 0,0001$) при сравнении CPB15 + с CPP, с медианой ВБП 10,4 месяца в группе CPP и 14,1 месяца в группе CPB15 +.
- Первичный анализ ВБП, оцененный исследователем (с цензурой на прогрессирование СА-125 или NPT) показывает стратифицированный коэффициент риска 0,62 (95% ДИ: 0,52–0,75, одностороннее лог-ранговое значение $p < 0,0001$) при CPB15+ по сравнению с CPP, с медианой ВБП 12,0 месяцев в группе CPP и 18,2 месяца в группе CPB15 +.
- Анализ ВБП, как определено независимым комитетом по обзору (цензура для NPT), показывает стратифицированный коэффициент риска 0,62 (95% ДИ: 0,50–0,77, одностороннее лог-ранговое значение $p < 0,0001$) при сравнении CPB15 + с CPP с медианой ВБП 13,1 в группе CPP и 19,1 месяца в группе CPB15 +.

Анализ подгруппы ВБП по стадиям заболевания и статусу циторедукции приведены в Таблице 18. Эти результаты демонстрируют надежность анализа ВБП, как показано в Таблице 17.

Таблица 18 Результаты ВБП¹ по стадиям заболевания и статусу циторедукции из исследования GOG-0218

Рандомизированные пациенты, заболевание стадии III, оптимальная циторедукция ^{2,3}			
	CPP (n=219)	CPB15 (n=204)	CPB15+ (n=216)
Медиана ВБП (в месяцах)	12.4	14.3	17.5
Отношение рисков (95% ДИ) ⁴		0.81 (0.62, 1.05)	0.66 (0.50, 0.86)
Рандомизированные пациенты, заболевание стадии III, субоптимальная циторедукция ³			
	CPP (n=253)	CPB15 (n=256)	CPB15+ (n=242)
Медиана ВБП (в месяцах)	10.1	10.9	13.9
Отношение рисков (95% ДИ) ⁴		0.93 (0.77, 1.14)	0.78 (0.63, 0.96)
Рандомизированные пациенты, заболевание стадии IV			
	CPP (n=153)	CPB15 (n=165)	CPB15+ (n=165)
Медиана ВБП (в месяцах)	9.5	10.4	12.8
Отношение рисков (95% ДИ) ⁴		0.90 (0.70, 1.16)	0.64 (0.49, 0.82)

НД РБ
7624 - 2020

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Avastin BY SPC 8.0

1. Анализ ВБП по протоколу GOG (не подвергнутый цензуре на предмет прогрессирования СА-125 и не подвергнутый цензуре на предмет NPT до прогрессирования заболевания) исследователь оценил по состоянию на дату окончания сбора данных 25 февраля 2010 г.
2. С явными остаточными признаками болезни.
3. У 3,7% пациентов от общей рандомизированной популяции болезнь находилась в стадии IIIB.
4. По сравнению с контрольной группой.

BO17707 (ICON7):

В исследовании BO1777 участвовало 1528 пациенток с эпителиальным раком яичников (I или IIa стадии по классификации FIGO (только 3 степень дифференцировки или светлоклеточная гистология) или IIb-IV стадии по классификации FIGO (все степени дифференцировки и все гистологические типы)), раком фаллопиевой трубы или первичным перитонеальным раком после хирургического вмешательства (оптимальной циторедукции 2/3 и субоптимальной циторедукции 1/3) и у которых не было запланировано дополнительного хирургического вмешательства до прогрессирования заболевания.

Группа 1: Карбоплатин (AUC 6) и паклитаксел (175 мг/м²) в течение 6 циклов.

Группа 2: Авастин® (7.5 мг/кг, каждые 3 недели) в комбинации с карбоплатином (AUC 6) и паклитакселом (175 мг/м²) в течение 6 циклов плюс Авастин® вплоть до 18 циклов.

Первичной конечной точкой исследования была ВБП по оценке исследователя.

Результаты исследования представлены в Таблице 19.

Таблица 19. Результаты эффективности терапии, полученные в исследовании BO17707 (ICON7)

Выживаемость без прогрессирования заболевания		
	Группа 1 (n=764)	Группа 2 (n=764)
Медиана ВБП (месяцев) ²	16.9	19.3
Отношение рисков [95% доверительный интервал] ¹	0.86 [0.75; 0.98] (p-значение = 0.0185)	
Уровень объективного ответа ¹		
Уровень ответа	CR (n = 277) 54.9%	CRB7.5+ (n = 272) 64.7%
	(p-значение<0.0188)	
Общая выживаемость ²		
	CR Группа 1 (n=764)	CRB7.5+ Группа 2 (n=764)
Медиана общей выживаемости (месяцев)	58.0	57.4
Отношение рисков [95% доверительный интервал]	0.99 [0.85; 1.15] (p- значение = 0. 8910)	

¹ Пациентки с измеряемыми опухолями на исходном уровне.

² Анализ ВБП, проводившийся исследователем по состоянию на дату окончания сбора клинических данных 30 ноября 2010 года.

³ Итоговый совокупный анализ проводился после смерти 46,7% пациенток, дата окончания сбора клинических данных 31 марта 2013 года.

Результаты первичного анализа ВБП, оцениваемого исследователем, по состоянию на дату окончания сбора клинических данных 28 февраля 2010 года свидетельствуют о нестратифицированном отношении рисков 0,79 (95% ДИ: 0,68-0,91, 2-сторонне лог-ранговое р-значение 0,0010) при медианах ВБП 16,0 месяцев в группе СР и 18,3 месяца в группе СРВ7,5+.

Результаты анализа ВБП в подгруппах (стадия заболевания и статус циторедукции) подытожены в Таблице 20. Эти результаты демонстрируют робастность первичного анализа ВБП, как следует из Таблицы 20.

Таблица 20. Результаты оценки ВБП¹ в зависимости от стадии заболевания и статуса циторедукции в исследовании BO17707 (ICON7)

Рандомизированные пациентки, заболевание стадии III, оптимальная циторедукция ^{2,3}		
Медиана ВБП (в месяцах)	СР	СРВ7,5+
Отношение рисков (95% ДИ) ⁴	(n = 368) 17,7	(n = 383) 19,3 0,89 (0,74, 1,07)
Рандомизированные пациентки, заболевание стадии III, субоптимальная циторедукция ³		
Медиана ВБП (в месяцах)	СР	СРВ7,5+
Отношение рисков (95% ДИ) ⁴	(n = 154) 10,1	(n = 140) 16,9 0,67 (0,52, 0,87)
Рандомизированные пациентки, заболевание стадии IV		
Медиана ВБП (в месяцах)	СР	СРВ7,5+
Отношение рисков (95% ДИ) ⁴	(n = 97) 10,1	(n = 104) 13,5 0,74 (0,55, 1,01)

¹ Анализ ВБП, проводившийся исследователем по состоянию на дату окончания сбора клинических данных 30 ноября 2010 года.

² С макроскопическим остаточным заболеванием или без такового.

³ У 5,8% рандомизированных пациенток имело место заболевание стадии IIIB.

⁴ В сравнении с контрольной группой.

Рецидивирующий рак яичников AVF4095g

В фазе III рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (AVF4095g) изучались безопасность и эффективность Авастина при лечении пациентов с чувствительным к препаратам платины рецидивирующим эпителиальным раком яичников, раком фаллопиевой трубы или первичным перитонеальным раком, которые не получали ра-

нее противорецидивную химиотерапию или проходили предшествующее лечение бевацизумабом. В исследовании сравнивали эффект от добавления Авастина к химиотерапии карбоплатином и гемцитабином и продолжения приема Авастина в качестве единственного агента для оценки прогрессирования, в сравнении с применением только карбоплатина и гемцитабина. Включены в исследование были только пациенты с гистологически подтвержденной карциномой яичников, первичной перитонеальной карциномой или карциномой фаллопиевых труб, у которых отмечался рецидив > 6 месяцев после химиотерапии препаратами платины, и которые не получали ранее противорецидивную химиотерапию или проходили предшествующее лечение бевацизумабом или другими ингибиторами VEGF.

В ходе испытания AVF4095g 484 пациентки были рандомизированы в отношении 1:1 в группы с одним из следующих типов лечения:

- Карбоплатин (ППК4, День 1) и гемцитабин (1000 мг/м² в Дни 1 и 8) и одновременный прием плацебо каждые 3 недели в течение от 6 до 10 циклов лечения, затем только прием плацебо до прогрессирования заболевания или проявления неприемлемой токсичности.
- Карбоплатин (ППК4, День 1) и гемцитабин (1000 мг/м² в Дни 1 и 8) и одновременный прием препарата Авастин® (15 мг/кг в день 1) один раз от 6 до 10 циклов лечения, затем прием только препарата Авастин® до прогрессирования заболевания или проявления неприемлемой токсичности.

Первичной конечной точкой являлась ВБП на основании оценки исследователя с использованием критериев RECIST. Дополнительные конечные точки включали объективный ответ, длительность ответа, общую выживаемость и безопасность. Также выполнена независимая оценка первичной конечной точки.

Результаты данного испытания приведены в Таблице 21.

Таблица 21. Результаты эффективности в ходе испытания AVF4095g

Выживаемость без прогрессирования				
	Оценка исследователя		Оценка ННК	
	Плацебо+К/Г (n=242)	Авастин®+К/Г (n=242)	Плацебо+К/Г (n=242)	Авастин®+К/Г (n=242)
Средняя ВБП (месяцы)	8.4	12.4	8.6	12.3
Отношение риска (95% доверительный интервал)	0.524 [0.425, 0.645]		0.480 [0.377, 0.613]	
p-значение	<0.0001		<0.0001	
Уровень объективного ответа				
	Оценка исследователя		Оценка ННК	
	Плацебо+К/Г (n=242)	Авастин®+К/Г (n=242)	Плацебо+К/Г (n=242)	Авастин®+К/Г (n=242)
% пациенток с объективным ответом	57.4%	78.5%	53.7%	74.8%
p-значение	<0.0001		<0.0001	
Общая выживаемость**				
	Плацебо+К/Г (n=242)		Авастин+К/Г (n=242)	
Средняя общая выживаемость (месяцы)	32.9		33.6	
Отношение риска (95% доверительный интервал)	0.952 [0.777; 1.176]			
p-значение	0.6479			

Результаты подгрупповых анализов ВБП в зависимости от рецидива после последней тера-

пии препаратами платины подытожены в Таблице 22.

Таблица 22. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от времени, прошедшего после последней терапии препаратами платины

Время, прошедшее после последней терапии препаратами платины	Оценка исследователя	
	Плацебо+К/Г (n=242)	Авастин®+К/Г (n=242)
6 - 12 месяцев (n=202)		
Медиана	8.0	11.9
Отношение риска (95% доверительный интервал)	0.41 (0.29 - 0.58)	
> 12 месяцев (n=282)		
Медиана	9.7	12.4
Отношение риска (95% доверительный интервал)	0.55 (0.41 - 0.73)	

GOG-0213

GOG-0213 – открытое рандомизированное контролируемое исследование в фазе III по оценке безопасности и эффективности препарата Авастин® при лечении пациентов с чувствительной к препаратам платины рецидивирующей эпителиальной карциномой яичников, маточных труб или первичной перитонеальной карциномой без предыдущей противорецидивной химиотерапии. В исследование были включены, в основном, пациенты, для которых не предусматривалось оперативное лечение и у которых после предшествующей химиотерапии, по меньшей мере, в течение шести месяцев не отмечалось прогрессирования заболевания. Критериев исключения относительно предшествующего антиангиогенного лечения в рамках терапии первой линии не было. В ходе исследования проводилась оценка эффективности включения препарата Авастин® в лечение, основанное на комбинации из карбоплатина и паклитаксела, а также дальнейшего лечения препаратом Авастин® в качестве монотерапии в сравнении с лечением только комбинацией из карбоплатина и паклитаксела.

В целом, было отобрано 673 пациента, которые были разбиты на две равные по количеству группы лечения:

Группа СР: карбоплатин (AUC5) и паклитаксел (175 мг/м² в/в в течение 3 часов) раз в 3 недели, продолжительность 6-8 курсов.

Группа СРВ: карбоплатин (AUC5) и паклитаксел (175 мг/м² в/в в течение 3 часов) и дополнительно Авастин® (15 мг/кг) раз в 3 недели, продолжительность 6-8 курсов, с последующей монотерапией препаратом Авастин® (15 мг/кг раз в 3 недели) до прогрессирования заболевания или появления непереносимой токсичности.

Большинство пациенток в группе СР (80,4%) и в группе СРВ (78,9%) были белыми. Медианный возраст составил 60,0 лет в группе СР и 59,0 лет в группе СРВ. Основная часть пациенток (СР: 64,6%; СРВ: 68,8%) относилась к возрастной категории до 65 лет. На исходном уровне большинство пациенток имели показатель общего состояния (PS) 0 по классификации Гинекологической онкологической группы (GOG) (СР: 82,4%; СРВ: 80,7%) или 1 (СР: 16,7%; СРВ: 18,1%). Показатель PS 2 по классификации GOG на исходном уровне имел место у 0,9% пациенток в группе СР и у 1,2% пациенток в группе СРВ.

Первой конечной точкой эффективности была общая выживаемость (ОВ). Самой важной второй конечной точкой эффективности была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП). Было проведено исследование частоты объективного ответа (ЧОО). Результаты представлены в таблице 23.

Таблица 23 Результаты эффективности^{1,2} из исследования GOG-0213

Первая конечная точка		
Общая выживаемость (ОВ)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Среднее значение ОВ (месяцы)	37.3	42.6
Отношение рисков [95% доверительный интервал]	0.823 (ДИ: 0.680, 0.996)	
Значение p	0.0447	
Отношение рисков (95% ДИ) (регистрационная форма) ^b	0,838 [ДИ: 0,693, 1,014]	
Значение p	0.0683	
Вторая конечная точка		
Выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Среднее значение ВБП (месяцы)	10.2	13.8
Отношение рисков [95% доверительный интервал]	0.613 (ДИ: 0,521, 0,721)	
Hazard ratio [95% confidence interval]	CP* (n=286)	CPB* (n=274)
Number (%) of patients with objective response (CR, PR)	159 (55.6%)	213 (77.7%)

¹ Окончательный анализ ² Оценка опухоли и ответа на терапию производилась исследователями с использованием критериев GOGRECIST v.1.1 (Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

Отношение рисков оценивалось на основе моделей пропорциональных рисков Кокса, стратифицированных по продолжительности периода отсутствия платины до включения в это исследование в соответствии с eCRF (электронная форма отчета о клиническом случае) и статусом вторичного хирургического удаления опухоли Да / Нет (Да = рандомизировано для прохождения циторедукции или рандомизировано не проходить циторедукцию; Нет = не кандидат или не давал согласия на циторедукцию). ^b стратифицирован по продолжительности свободного интервала лечения до включения в это исследование в соответствии с регистрационной формой и статусом вторичного хирургического удаления опухоли Да/Нет.

Лечение 15 мг/кг препаратом Авастин[®] раз в 3 недели в сочетании с химиотерапией (карбоплатин и паклитаксел) в течение 6-8 курсов лечения с последующим лечением препаратом Авастин[®] в качестве монотерапии приводило к клинически значимому и статистически существенному улучшению показателя ОВ в сравнении с лечением только карбоплатином и паклитакселем.

MO22224 (AURELIA)

Исследование MO22224 оценивало эффективность и безопасность применения бевацизумаба в комбинации с химиотерапией при платино-резистентном рецидивирующем раке яичников. Данное исследование было разработано как открытое, рандомизированное, двухгрупповое исследование фазы III для оценки применения бевацизумаба с химиотерапией (СТ+BV) в сравнении с только химиотерапией (СТ).

Всего в исследование была зачислена 361 пациентка, которых лечили либо только химиотерапией (паклитаксел, топотекан или пегилированный липосомальный доксорубин [PLD]), либо химиотерапией в сочетании с бевацизумабом до прогрессии заболевания или проявления недопустимой токсичности:

- Группа СТ (только химиотерапия):
 - Паклитаксел 80 мг/м² однокласовой в/в инфузией в Дни 1, 8, 15 и 22 каждые 4 недели.
 - Топотекан 4 мг/м² 30-минутной в/в инфузией в Дни 1, 8 и 15 каждые 4 недели. Либо доза 1.25 мг/м² может быть введена в течение 30 минут в Дни 1-5 раз каждые три недели.
 - PLD 40 мг/м² в/в инфузией со скоростью инфузии 1 мг/мин в День 1 каждые 4 недели. После Цикла 1 лекарственное средство может вводиться в виде однокласовой в/в инфузии.
- Группа СТ+BV (химиотерапия плюс бевацизумаб):
 - Выбранная химиотерапия применялась с бевацизумабом 10 мг/кг в/в раз в 2 недели (или бевацизумаб 15 мг/кг раз в 3 недели при использовании в комбинации с топотеканом 1.25 мг/м² в Дни 1-5 каждые 3 недели).

В исследование включались пациентки с раком яичников, у которых наблюдалась прогрессирование заболевания в течение 6 месяцев после первой терапии препаратами платины и которые получили ранее не более двух курсов химиотерапии. 92.5% пациенток ранее не получали лечение антиангиогенными агентами.

Первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессии заболевания, вторичные конечные точки включали частоту объективного ответа и общую выживаемость. Результаты исследования представлены в Таблице 24. Всего 115 пациенток получали лечение паклитакселем (55 СТ с медианой 4 [3-6] цикла; 60 СТ+BV с медианой 6 [4-8] циклов), 120 пациентов – топотеканом (63 СТ с медианой 3 [2-5] цикла, 57 СТ+BV с медианой 6 [4-8] циклов) и 126 пациентов – PLD (64 СТ с медианой 3 [2-6] цикла, 62 СТ+BV с медианой 4 [3-6] цикла).

Таблица 24. Результаты изучения эффективности исследования MO22224 (AURELIA)

Первичная конечная точка		
Выживаемость без прогрессии*		
	СТ (n=182)	СТ+BV (n=179)
Медиана	3.4	6.7
Относительный риск (95% доверительный интервал)	0.379 [0.296; 0.485]	
значение p	<0.0001	
Вторичные конечные точки		
Частота объективного ответа**		
	СТ (n=144)	СТ+BV (n=142)
% Пациенток с объективным ответом	18 (12.5%)	40 (28.2%)
значение p	0.0007	
Общая выживаемость (итоговый анализ)***		

	СТ (n=182)	СТ+BV (n=179)
Медиана общей выживаемости (месяцев)	13.3	16.6
Относительный риск (95% доверительный интервал)	0.870 [0.678; 1.116] ¹	
значение p	0.2711	

Все анализы, представленные в таблице являются стратифицированными.

* Первичный анализ проводился по состоянию на дату окончания сбора клинических данных 14 ноября 2011 года.

**Рандомизированные пациентки с измеряемыми проявлениями болезни на исходном уровне.

***Итоговый анализ общей выживаемости проводился после того, как было зафиксировано 266 летальных исходов, что составляет 73,7% пациенток, отобранных для участия в исследовании.

Исследование достигло основной цели – улучшения ВБП. В отличие от пациенток, получавших только химиотерапию (паклитаксел, топотекан или пегилированный липосомальный доксорубицин [PLD]) в условиях рецидивов и резистентности к препаратом платины, у пациенток, получавших бевацизумаб в дозе 10 мг/кг каждые две недели (или 15 мг/кг каждые 3 недели при применении в комбинации с топотеканом в дозе 1,25 мг/м² в дни 1-5 каждые три недели) в комбинации с химиотерапией и продолжавших получать бевацизумаб до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности, наблюдалось статистически значимое улучшение ВБП. Результаты эксплоративного анализа ВБП и OS по когортам химиотерапии (паклитаксел, топотекан и PLD) представлены в Таблице 25.

Таблица 25. Эксплоративный анализ ВБП и ОВ по когортам химиотерапии

	СТ	СТ+BV
Паклитаксел	n=115	
Медиана ВБП (в месяцах)	3,9	9,2
Отношение рисков (95% ДИ)	0,47 [0,31, 0,72]	
Медиана ОВ (в месяцах)	13,2	22,4
Отношение рисков (95% ДИ)	0,64 [0,41, 0,99]	
Топотекан	n=120	
Медиана ВБП (в месяцах)	2,1	6,2
Отношение рисков (95% ДИ)	0,28 [0,18, 0,44]	
Медиана ОВ (в месяцах)	13,3	13,8
Отношение рисков (95% ДИ)	1,07 [0,70, 1,63]	
PLD	n=126	
Медиана ВБП (в месяцах)	3,5	5,1
Отношение рисков (95% ДИ)	0,53 [0,36, 0,77]	
Медиана ОВ (в месяцах)	14,1	13,7
Отношение рисков (95% ДИ)	0,91 [0,61, 1,35]	

Рак шейки матки

GOG-0240

Рандомизированное, четырехгрупповое, мультицентровое исследование фазы III GOG-0240 оценивало эффективность и безопасность бевацизумаба в сочетании с химиотерапией

(паклитакселом и цисплатином или паклитакселом и топотеканом) при лечении пациенток с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки.

Всего были рандомизированы 452 пациентки.

Бевацизумаб или плацебо вводились раз в 3 недели до прогрессирования заболевания или проявления недопустимой токсичности в комбинации с:

- паклитакселом 135 мг/м² в/в в течение 24 часов в День 1 и цисплатином 50 мг/м² в/в в День 2 совместно с бевацизумабом 15 мг/кг в/в или плацебо в День 2, или
- паклитакселом 175 мг/м² в/в в течение 3 часов в День 1 и цисплатином 50 мг/м² в/в в День 2 совместно с бевацизумабом 15 мг/кг в/в или плацебо в День 2, или
- паклитакселом 175 мг/м² в/в в течение 3 часов в День 1 и цисплатином 50 мг/м² в/в в День 1 совместно с бевацизумабом 15 мг/кг в/в или плацебо в День 1, или
- паклитакселом 175 мг/м² в/в в течение 3 часов в День 1 и топотеканом 0.75 мг/м² в/в в течение 30 минут в Дни 1-3 совместно с бевацизумабом 15 мг/кг в/в или плацебо в День 1.

Участвующие пациентки имели персистентную, рецидивирующую или метастатическую плоскоклеточную карциному, железисто-плоскоклеточную карциному или аденокарциному шейки матки, неподдающуюся оперативному хирургическому лечению и/или лучевой терапии.

Медианный возраст пациенток в группе одной химиотерапии составил 46,0 лет (диапазон: 20-83), а в группе «химиотерапия + Авастин®» – 48,0 лет (диапазон: 22-85); возраст 9,3% пациенток в группе одной химиотерапии и 7,5% пациенток в группе «химиотерапия + Авастин®» был больше 65 лет.

Большинство из 452 пациенток, рандомизированных на исходном уровне, были белыми (80,0% в группе одной химиотерапии и 75,3% в группе «химиотерапия + Авастин®»), имели плоскоклеточную карциному (67,1% в группе одной химиотерапии и 69,6% в группе «химиотерапия + Авастин®»), имели персистирующее/рецидивирующее заболевание (83,6% в группе одной химиотерапии и 82,8% в группе «химиотерапия + Авастин®»), имели 1-2 метастатических участка (72,0% в группе одной химиотерапии и 76,2% в группе «химиотерапия + Авастин®»), имели поражение лимфатических узлов (50,2% в группе одной химиотерапии и 56,4% в группе «химиотерапия + Авастин®») и перерыв в терапии препаратами платины ≥ 6 месяцев (72,5% в группе одной химиотерапии и 64,4% в группе «химиотерапия + Авастин®»).

Первичной конечной точкой эффективности была общая выживаемость (ОВ). Вторичными конечными точками эффективности были выживаемость без прогрессирования и частота объективных ответов. Результаты первичного и дополнительного анализов представлены применительно к терапии препаратом Авастин® и применительно к экспериментальному лечению в Таблице 26 и в Таблице 27, соответственно.

Таблица 26. Эффективность: результаты исследования GOG-0240 применительно к терапии препаратом Авастин®

	Химиотерапия (n=225)	Химиотерапия + Авастин® (n=227)
Первичная конечная точка		
Общая выживаемость – Первичный анализ⁶		
Медиана (в месяцах) ¹		
Отношение рисков [95% ДИ]	12,9	16,8
Отношение рисков [95% ДИ]	0,74 [0,58, 0,94]	

	(p-значение5 = 0,0132)	
Общая выживаемость – Дополнительный анализ7		
Медиана (в месяцах)1	13,3	16,8
Отношение рисков [95% ДИ]	0,76 [0,62, 0,94] (p-значение5,8 = 0,0126)	
Вторичные конечные точки		
Выживаемость без прогрессирования – Первичный анализ6		
Медиана ВБП (в месяцах)1	6,0	8,3
Отношение рисков [95% ДИ]	0,66 [0,54, 0,81] (p-значение5 <0.0001)	
Лучший общий ответ – Первичный анализ6		
Пациенты с ответом (частота ответов2)	76 (33,8%)	103 (45,4%)
95% ДИ для частоты ответов3	[27,6%, 40,4%]	[38,8%, 52,1%]
Разность показателей частоты ответов	11,60%	
95% ДИ для разности показателей частоты ответов4	[2,4%, 20,8%]	
p-значение (критерий хи-квадрат)	0,0117	

¹ Оценки выживаемости по методу Каплана-Мейера

² Пациенты (количество и %) с лучшим общим ответом – подтвержденный полный ответ (ПО [CR]) или частичный ответ (ЧО [PR]); процент от числа пациенток с измеряемыми проявлениями болезни на исходном уровне.

³ 95% ДИ для одной биномиальной выборки, расчет по методу Пирсона-Клоппера.

⁴ Примерный 95% ДИ для разности двух показателей частоты, расчет по методу Хаука-Андерсона.

⁵ логарифмический ранговый критерий (стратифицированный).

⁶ Первичный анализ проводился по состоянию на дату окончания сбора данных 12 декабря 2012 года, считается итоговым анализом.

⁷ Дополнительный анализ проводился по состоянию на дату окончания сбора данных 07 марта 2014 года.

⁸ p-значение приводится исключительно для наглядности.

Таблица 27. Общая выживаемость: результаты исследования GOG-0240 применительно к экспериментальному лечению

Сравнение методов терапии	Другой фактор	Общая выживаемость – Primary analysis ¹ Отношение рисков (95% ДИ)	Общая выживаемость – Дополнительный анализ ² Отношение рисков (95% ДИ)
Авастин® против отсутствия Авастина®	Цисплатин + Паклитаксел	0,72 (0,51, 1,02) (17,5 против 14,3 месяца; p = 0,0609)	0,75 (0,55, 1,01) (17,5 против 15,0 месяцев; p = 0,0584)
	Топотекан + Паклитаксел	0,76 (0,55, 1,06) (14,9 против 11,9 месяца; p = 0,1061)	0,79 (0,59, 1,07) (16,2 против 12,0 месяцев; p = 0,1342)
Топотекан + Паклитаксел против	Авастин®	1,15 (0,82, 1,61) (14,9 против 17,5 месяца; p = 0,4146)	1,15 (0,85, 1,56) (16,2 против 17,5 месяца; p = 0,3769)
Цисплатин + Паклитаксел	Отсутствие Авастина®	1,13 (0,81, 1,57) (11,9 против 14,3 месяца; p = 0,4825)	1,08 (0,80, 1,45) (12,0 против 15,0 месяцев; p = 0,6267)

¹ Первичный анализ проводился по состоянию на дату окончания сбора данных 12 декабря 2012 года, считается итоговым анализом.

² Дополнительный анализ проводился по состоянию на дату окончания сбора данных 07 марта 2014 года; все р-значения приводятся исключительно для наглядности.

Дети и подростки

Европейское агентство по оценке лекарственных средств отменило требование о обязательном предоставлении результатов исследований во всех подгруппах педиатрической популяции в отношении карциномы молочной железы, аденокарциномы толстой и прямой кишки, карциномы легкого (мелкоклеточной и немелкоклеточной), карциномы почек и почечных лоханок (кроме нефробластомы, нефробластоматоза, светлоклеточной саркомы, мезобластной нефромы, мозговидного рака почки и рабдоидной опухоли почки), карциномы яичников (кроме рабдомиосаркомы и эмбрионально-клеточных опухолей), карциномы фаллопиевых труб (кроме рабдомиосаркомы и эмбрионально-клеточных опухолей), перитонеальной карциномы (кроме бластом и сарком), а также карциномы шеи и тела матки.

Глиома высокой степени злокачественности

Противоопухолевое действие не отмечалось в двух ранее проведенных исследованиях с участием в общей сложности 30 детей в возрасте старше 3 лет с рецидивирующей или прогрессирующей глиомой высокой степени злокачественности, для лечения которой применялись бевацизумаб и иринотекан (СРТ-11). Имеющейся информации недостаточно для проведения оценки безопасности и эффективности бевацизумаба при применении у детей с впервые диагностированной глиомой высокой степени злокачественности.

- В однокрупном исследовании (РВТС-022) участвовали 18 детей с рецидивирующей или прогрессирующей непонтинной глиомой высокой степени злокачественности (8 – с глиобластомой [IV стадии по классификации ВОЗ]; 9 – с анапластической астроцитомой [III стадии]; 1 – с анапластической олигодендроглиомой [III стадии]); они получали бевацизумаб (10 мг/кг) с интервалом в две недели, а затем – бевацизумаб в комбинации с СРТ-11 (125-350 мг/м²) один раз каждые две недели до прогрессирования. Объективные (частичные или полные) радиологические ответы отсутствовали (критерии МакДональда). Реакции токсичности и нежелательные реакции включали артериальную гипертензию и утомляемость, а также ишемию ЦНС с острым неврологическим расстройством.

- В ретроспективном исследовании на базе одного учреждения 12 детей (2005 – 2008) с рецидивирующей или прогрессирующей глиомой высокой степени злокачественности (3 случая IV стадии по классификации ВОЗ, 9 случаев III стадии) получали бевацизумаб (10 мг/кг) и иринотекан (125 мг/м²) каждые две недели. Полные ответы отсутствовали, имели место 2 частичных ответа (критерии МакДональда).

В рандомизированном фазы II исследовании (ВО25041) участвовал 121 пациент в возрасте от ≥ 3 лет до <18 лет с впервые диагностированной супратенториальной или субтенториальной церебеллярной или педункулярной глиомой высокой степени злокачественности (ГВС3); пациенты получали после хирургического вмешательства лучевую терапию (ЛТ) и адъювантную терапию темозоломидом (Т) с бевацизумабом или без такового: 10 мг/кг каждые две недели внутривенно. Данное исследование не достигло первичной конечной точки. Существен-

ное улучшение ВБП (согласно оценке центральной радиологической наблюдательной комиссии (CRRC)) не было продемонстрировано при добавлении бевацизумаба к ЛТ/Т в сравнении с ЛТ/Т без бевацизумаба (ОР = 1,44; 95% ДИ: 0,90, 2,30). Эти результаты соотносились с результатами анализов чувствительности и анализов в клинических релевантных подгруппах. Результаты по вторичным конечным точкам (оценивавшиеся исследователем ВБП, ЧОО и ОВ) устойчиво свидетельствовали об отсутствии улучшения при добавлении бевацизумаба к ЛТ/Т в сравнении с ЛТ/Т без бевацизумаба.

Добавление препарата Авастин® к ЛТ/Т не дало положительного клинического результата в исследовании BO25041 у подлежащих оценке 60 пациентов детского возраста с впервые диагностированной супратенториальной или субтенториальной церебеллярной или педункулярной глиомой высокой степени злокачественности (ГВСЗ) (информацию о применении в популяции пациентов детского возраста см. раздел 4.2).

5.2 Фармакокинетика

Имеются данные по фармакокинетике бевацизумаба, полученные в десяти клинических исследованиях с участием пациентов с солидными опухолями. Во всех исследованиях бевацизумаб вводился путем внутривенной инфузии. Скорость инфузии определяли с учетом переносимости; продолжительность начальной инфузии составляла 90 минут. Фармакокинетика бевацизумаба была линейной в диапазоне доз от 1 до 10 мг/кг.

Распределение

Типичное значение центрального объема распределения (V_c) составляло 2.73 л у женщин и 3.28 л у мужчин, что входит в диапазон, описанный для IgG и других моноклональных антител. Характерные значения для периферического объема распределения (V_p) составили 1.69 л у женщин и 2.35 л у мужчин, когда бевацизумаб применяли одновременно с противоопухолевыми средствами. После корректировки данных по массе тела, у мужчин было более высокое значение V_c (+20%), чем у женщин.

Метаболизм

Оценка метаболизма бевацизумаба у кроликов после однократного внутривенного введения ^{125}I -бевацизумаба продемонстрировала, что его метаболический профиль схож с таковым природной молекулы IgG, которая не связывается с ФРЭС. На основании данных, полученных у человека, можно предположить, что бевацизумаб подвергается метаболизму и выведению схожими с эндогенным IgG. Антитела распадаются главным образом путем протеолиза во всем организме, включая эндотелиальные клетки, и их распад, в основном, не зависит от выведения почками или печенью. Связывание IgG с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) защищает его от распада, тем самым обеспечивая длительный период полувыведения.

Выведение

Фармакокинетика бевацизумаба является линейной в диапазоне доз от 1.5 до 10 мг/кг/неделю. Клиренс составил в среднем 0.188 л/сутки у женщин и 0.220 л/сутки у мужчин. После корректировки дозы по массе тела у мужчин клиренс бевацизумаба стал выше на 17%, чем у женщин. Согласно двухкамерной модели период полувыведения составляет 18 дней для среднестатистической женщины и 20 дней для среднестатистического мужчины.

Низкий уровень альбумина и высокая опухолевая масса, как правило, указывают на стадию заболевания. Из организма пациентов с низкими уровнями сывороточного альбумина и с более высокой опухолевой массой бевацизумаб выводится быстрее примерно на 30% и 7%

7624 - 2020

быстрее, соответственно, чем из организма типичного пациента с медианными значениями уровня альбумина и опухолевой массы.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Была проанализирована популяционная фармакокинетика бевацизумаба для оценки влияния демографических характеристик. Не было продемонстрировано существенного различия в фармакокинетике бевацизумаба в зависимости от возраста.

Почечная недостаточность

Исследований с целью изучения фармакокинетики бевацизумаба у пациентов с почечной недостаточностью не проводили, поскольку бевацизумаб не метаболизируется и не экскретируется почками.

Печеночная недостаточность

Исследований с целью изучения фармакокинетики бевацизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не проводили, поскольку печень не является основным органом метаболизма или выведения бевацизумаба.

Дети и подростки

Фармакокинетику бевацизумаба оценивали у 152 пациентов из 4 клинических исследований с использованием популяционной фармакокинетической модели (возраст пациентов: 7 месяцев - 21 год; масса тела: 5.9 - 125 кг). Результаты изучения фармакокинетики показали, что клиренс и объем распределения бевацизумаба были сопоставимы у пациентов детского возраста и взрослых пациентов при нормализации по массе тела. Возраст не оказывал влияния на значения показателей фармакокинетики бевацизумаба при поправке на массу тела.

Фармакокинетика бевацизумаба была хорошо изучена на педиатрической популяционной ФК модели, включавшей 70 пациентов в исследовании BO20924 (1,4 – 17,6 лет; 11,6 – 77,5 кг) и 59 пациентов в исследовании BO25041 (1 – 17 лет; 11,2 – 82,3 кг). В исследовании BO20924 экспозиция бевацизумаба была в целом ниже экспозиции у типичного пациента взрослого возраста при применении одной и той же дозы. В исследовании BO25041 экспозиция бевацизумаба была схожа с экспозицией у типичного пациента взрослого возраста при применении одной и той же дозы. В обоих исследованиях экспозиция бевацизумаба проявляла тенденцию к снижению по мере уменьшения массы тела.

5.3 Данные доклинических исследований

Токсичность многократных доз

Развитие эпифизарной дисплазии

В исследованиях продолжительностью до 26 недель, проведенных на макаках, наблюдали развитие эпифизарной дисплазии во время терапии препаратом Авастин® у животных в фазе активного роста с открытыми зонами роста. Этот эффект наблюдали в концентрациях, которые, учитывая средние концентрации в сыворотке, были немного ниже ожидаемой клинической концентрации у человека. Влияние на процесс заживления ран было полностью обратимым.

Мутагенность и канцерогенность

Исследований по оценке канцерогенного и мутагенного потенциала препарата Авастин® не проводили.

Репродуктивная токсичность

Не проводили специальных исследований на животных для изучения эффектов препарата Авастин® на фертильность. Вместе с тем, нежелательное влияние на женскую репродуктивную функцию представляется возможным, поскольку результаты исследований токсичности повторных доз на животных свидетельствовали о замедлении созревания овариальных фолликулов, об уменьшении/отсутствии желтых тел, об ассоциированном уменьшении массы яичников и матки, а также об уменьшении количества менструальных циклов.

В исследованиях на кроликах была подтверждена эмбриотоксичность и тератогенность бевацизумаба.

Наблюдались следующие последствия: уменьшение массы тела самки и плода, увеличение частоты резорбции плода, специфических **больших и скелетных деформаций плода**. Нежелательные последствия для плода наблюдались при применении всех тестируемых доз. При минимальной дозе наблюдалось примерно 3-кратное увеличение концентрации в плазме в сравнении с концентрацией у человека, получающего дозу 5 мг/кг каждые 2 недели. Сведения об отклонениях развития плода, наблюдавшихся на этапе пострегистрационного применения, представлены в разделе 4.6 «Репродуктивная функция, беременность и лактация» и в разделе 4.8 «Нежелательные реакции».

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

α,α-трегалозы дигидрат

Натрия дигидрофосфата моногидрат

Натрия гидрофосфат безводный

Полисорбат 20

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Данное лекарственное средство не следует смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением тех, которые указаны в разделе 6.6.

Зависящий от концентрации профиль деградации бевацизумаба наблюдался при смешивании с растворами глюкозы (5%).

6.3 Срок годности

Флакон (неоткрытый)

3 года.

Инструкции по применению, обращению и уничтожению препарата

Раствор препарата Авастин® должен быть приготовлен медицинским работником в асептических условиях. Берут необходимое количество препарата Авастин® и разводят до необходимого вводимого объема с помощью 0.9% раствора натрия хлорида. Концентрация конечного раствора бевацизумаба должна находиться в пределах от 1.4 до 16.5 мг/мл.

Необходимо уничтожить любое неиспользованное количество концентрата, оставшегося во флаконе, т.к. в нем консерванты не содержатся. Лекарственные средства для парентерально-

7624 - 2020

го применения перед использованием надо проверять на наличие видимых частиц и изменение цвета.

Препарат Авастин® не содержит противомикробных консервантов. Поэтому необходимо обеспечивать стерильность приготовленного раствора.

После разбавления препарата раствором NaCl (0.9%) раствор остается химически и физически стабильным в течение 48 часов при температуре от 2° до 30°C. С микробиологической точки зрения восстановленный раствор следует использовать немедленно, если только разведение не проводилось в контролируемых и валидированных асептических условиях.

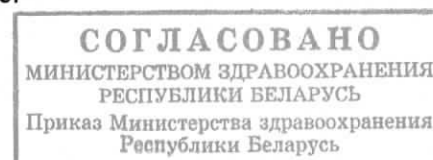
После завершения лечения или истечения срока годности неиспользованный препарат следует уничтожить в соответствии с местными требованиями.

6.4. Условия хранения

Хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света месте.

Не замораживать. Не встряхивать.

Условия хранения разведенного раствора см. раздел 6.3.



6.5. Форма выпуска и упаковка

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/4 мл и 400 мг/16 мл

По 100 мг/4 мл или 400 мг/16 мл препарата в стеклянный флакон (стекло гидролитического класса I ЕФ), укупоренный пробкой из бутылкачука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой. 1 флакон с лекарственным препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на упаковку наносится защитная голографическая наклейка.

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

С целью обеспечения стерильности подготовка препарата к введению должна проводиться медицинским работником в асептических условиях. При подготовке и введении препарата Авастин следует использовать стерильные иглу и шприц.

Инструкции по приготовлению раствора для инфузий

Из флакона извлекают необходимое количество бевацизумаба и разводят 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций до объема 100 мл. Номинальная концентрация готового раствора бевацизумаба должна находиться в пределах 1.4-16.5 мг/мл.

Растворы для парентерального введения перед использованием следует визуально проверять на наличие видимых частиц и изменение цвета.

Несовместимости между препаратом Авастин и поливинилхлоридными или полиолефиновыми пакетами, или инфузионными системами не отмечено.

Препарат Авастин предназначен только для одноразового использования, поскольку не содержит консервантов. Любое неиспользованное количество лекарственного препарата и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Срок годности восстановленного раствора

Химическая и физическая стабильность восстановленного раствора в процессе использования была продемонстрирована при хранении в течение 30 дней при температуре от 2 °C до 8 °C и дополнительно в течение 48 часов при температуре от 2 °C до 30 °C в 0.9% растворе

7624 - 2020

натрия хлорида для инъекций. С микробиологической точки зрения, готовый раствор следует использовать незамедлительно. Если раствор 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 °С до 8 °С, за исключением случаев, когда приготовление раствора производилось в контролируемых и валидируемых условиях асептики.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

тел. +41 61 688 11 11

www.roche.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

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

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

10000/12/16/17

9155/10/14/14/16/20

9590/11/16

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 29.03.2005

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Авастин доступна на информационном портале республиканского унитарного предприятия (РУП) «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» <https://rceth.by/>