**ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Название исследования:** | Рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое клиническое исследование для оценки эффективности и безопасности препарата RPH-001 (биоаналога Авастина®, АО «Р-Фарм», Россия ) в сравнении с Авастином® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в лечении пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого стадии IIIB/IV |
| **Идентификационный номер:** | CL01011070 |
| **Версия протокола:** | 4.0 |
| **Дата версии:** | 01 декабря 2022 |
| **Заменяет версию:** | 3.0 от 08 июля 2022 г. |
| **Исследуемый препарат:** | RPH-001 (АО «Р-Фарм», Россия) |
| **Международное непатентованное наименование:** | Бевацизумаб |
| **Лекарственная форма и дозировка:** | Концентрат для приготовления раствора дли инфузий, 100 мг / 4 мл |
| **Фаза исследования:** | III |
| **Спонсор исследования** | АО «Р-Фарм» |

**Уведомление о Конфиденциальности**

Этот документ предназначен для использования стороной, которой он был адресован, и содержит не подлежащую разглашению, конфиденциальную информацию и/или коммерческую тайну, защищаемую от раскрытия в соответствии с действующим законом. Принимая такую документацию, сторона признает, что такой материал является конфиденциальным, и соглашается не раскрывать ее любому третьему лицу без предварительного письменного согласия спонсора исследования АО «Р-Фарм» и не использовать ее в любой другой цели, кроме предназначенной.

**Страница одобрения протокола спонсором исследования**

**Название протокола:** Рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое клиническое исследование для оценки эффективности и безопасности препарата RPH-001 (биоаналога Авастина®, АО «Р-Фарм», Россия ) в сравнении с Авастином® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в лечении пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого стадии IIIB/IV

**Идентификационный номер**: CL01011070

**Версия протокола**: 4.0

**Дата:** 01 декабря 2022

**Представитель спонсора**:

|  |
| --- |
| Самсонов Михаил Юрьевич |
| (Ф.И.О. сотрудника) |
| Медицинский  Директор Медицинской Дирекции АО «Р-Фарм» |
| (должность) |

|  |  |
| --- | --- |
| Наименование организации: | Компания АО «Р-Фарм», Россия, |
| Адрес: | 123154, Москва, Ленинский пр-т, д. 111, корп. 1 |
| Телефон: | +7 (495) 956-79-37 |
| Электронная почта: | info@rpharm.ru |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 202\_\_ г.

Подпись Дата

**Страница согласия исследователя с протоколом исследования**

Я подтверждаю, что прочитал и понял данный протокол, брошюру исследователя, включая потенциальные риски и побочные эффекты препарата, и прочую информацию о препарате и исследовании, предоставленную Спонсором.

Я согласен провести это исследование в соответствии с требованиями данного протокола, а также защищать права, безопасность, конфиденциальность и благополучие здоровья пациентов в соответствии с этическими требованиями, изложенными в Хельсинской Декларации ВМА (в текущей редакции), в Федеральном законе от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» ( в текущей редакции); требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 года N 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»; принципами Национального стандарта Российской Федерации ГОСТР 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (НКП), а также руководящими документами International Council for Harmonization, в том числе руководствами E6 Good Clinical Practice (ICH GCP E6) в текущей редакции и прочими регуляторными требованиями РФ и ЕАЭС.

Я согласен вносить в протокол изменения только после уведомления Спонсора, за исключением тех случаев, когда это необходимо для защиты безопасности, прав и благополучия пациентов. Я полностью понимаю, что любые изменения, предпринятые Исследователем(ями) без предварительного обсуждения с представителем Спонсора, будут представлять собой нарушение протокола (кроме тех процедур, которые необходимы для сохранения здоровья пациентов).

Я согласен лично проводить или контролировать описанное исследование.

Я согласен информировать пациентов, что препараты используются с исследовательскими целями; я обеспечу соблюдение требований, связанных с получением информированного согласия, после одобрения Совета по Этике и локального Независимого Этического Комитета (НЭК) и в соответствии с принципами НКП.

В соответствии с принципами НКП я согласен сообщать Спонсору о нежелательных явлениях, которые развились в ходе исследования.

Я согласен обеспечить, чтобы все сотрудники, коллеги и лица, привлеченные к проведению исследования, были проинформированы об их обязанностях соблюдать описанные выше договоренности. Я согласен вести адекватные и точные записи, а также предоставлять эти записи для анализа в соответствии с принципами НКП.

Я обеспечу, чтобы локальный НЭК, который действует в соответствии с требованиями GCP ЕАЭС, отвечал за проведение этической экспертизы, а также за одобрение исследования. Я также согласен своевременно сообщать в локальный НЭК в соответствии с СОП НЭК обо всех изменениях исследовательской деятельности и всех неожиданных проблемах, включая риск для пациентов и прочие аспекты. Кроме того, я не буду вносить в исследование какие-либо изменения без одобрения со стороны Совета по Этике/локального НЭК, за исключением необходимых случаев устранения явной неожиданной угрозы жизни и здоровью пациентов.

Я готов обеспечить прямой доступ к первичным документам и согласиться на проведение проверки аудиторами от представителей Спонсора и инспекторами контролирующих органов. Я гарантирую, что исследовательский продукт(ы), поставляемый Спонсором, будет использоваться только как описано в данном протоколе.

Я согласен соблюдать все остальные требования относительно обязанностей клинических исследователей, а также все остальные важные требования Надлежащей Клинической Практики.

Исследователь:

Подпись: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Дата: «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 202\_ г.

Ф.И.О.:

Должность:

Учреждение:

Адрес:

**Описание изменений в протоколе**

Изменения, вносимые в протокол Поправкой №1 от 20.12.2019 г., перечислены ниже:

* Внесены коррективы в название исследования по тексту протокола;
* В синопсисе (разделы «Сроки проведения исследования, количество исследовательских центров и пациентов», «методология исследования») и в тексте протокола (разделы 4.2.2, 4.2.3, 4.2.5, 4.4, 4.6, 9) изменена продолжительность основной части исследования;
* Исключен промежуточный анализ эффективности и безопасности, соответственно изменены разделы синопсиса «заслепление и рандомизация», разделы протокола 4.7, 9);
* Изменена формулировка описания процедуры анализа биоптата на мутации, определяющие чувствительность опухоли к таргетной терапии (раздел синопсиса «визиты пациентов», «критерии включения» - формулировка киртерия включения 8; разделы протокола 4.2.3, 4.2.4.6.5, 4.2.5, 5.2.);
* Добавлено уточнение, что при анализе крови на уровень антител к бевацизумабу в случае выявления антител также будет определяться уровень нейтрализующих антител (раздел синопсиса «визиты пациентов», разделы протокола 4.2.3 и 4.2.5);
* Указано об информировании пациента о переходе в продленную часть исследования после визита 9 (раздел синопсиса «визиты пациентов», разделы протокола 4.2.3 и 4.2.5);
* Приведен подробный список процедур визитов продленной части исследования (раздел синопсиса «визиты пациентов», разделы протокола 4.2.3 и 4.2.5;
* Введено определение уровня антител к бевацизумабу, спустя год от начала терапии в рамках исследования, визита 18 (раздел синопсиса «визиты пациентов»,
* Вторичные конечные точки и параметры оценки безопасности разделены на основные и дополнительные (раздел синопсиса «Основные параметры оценки эффективности и безопасности», раздел протокола 4.1, 7, 8.1, 9.1.3);
* Критерии исключения разделены на критерии прекращения терапии и собственно критерии исключения, часть критериев перенесена в раздел критерии остановки исследования (разделы синопсиса «критерии прекращения терапии» и «критерии исключения», разделы протокола 4.7, 5.3);
* Отредактирован раздел синопсиса «запрещенная сопутствующая терапия) (раздел протокола 6.5): с учетом частого возникновения боли в качестве побочного эффекта химиотерапии и проявления основного заболевания удален запрет на применение НПВП, внесено дополнение «применение нестероидных противовоспалительных препаратов возможно только при одновременной гастропротекции и энтеропротекции (назначение ингибиторов протонной помпы и ребамипида)»;
* Отредактирован текст раздела протокола 2.1.1 (приведен в соответсвтие ИМП препарата сравнения Авастин);
* В разделе 4.2.4.5.2 удалена процедура определения клиренса креатинина (удалено описание соответствующей процедуры на скрининге и в грфике визитов и при описании процедур), т.к. оценивается СКФ);
* Отредактирован раздел 4.2.4.5.3 в соответствии с процедурами, принятыми в биоаналитической лаборатории;
* Отредактирован раздел 4.2.4.6.1 в связи с отсутствием необходимости контроля ЭКГ каждый цикл после 9 циклов терапии с неизменной ЭКГ;
* Отредактирован раздел 6.2.2 (приведен в соответстви ИМП препарата сравнения Авастин);
* Отредактирован раздел 6.2.4.1 (приведен в соответствие последним одобренным ИМП препаратов паклитаксела);
* Отредактирован раздел 8.3 (уточнена продолжительность регистрации НЯ и СНЯ на протяжении исследования);
* В разделе 4.2.4.6.4 удалена возможность предоставления компьютерных томограмм в качестве первичной документации (возможная оценка ранее выполненных КТ-исследований только при предоставлении электронного носителя);
* Раздел 15.1 переименован: «Приложение 1 – классификация TNM 7-го пересмотра немелкоклеточного рака легкого». Приведены классификационные критерии и стадирование по классификации TNM 7-го пересмотра.

Изменения, вносимые в протокол Поправкой №2 от 08.07.2022 г., перечислены ниже:

* Версия протокола изменена на 3.0;
* По тексту протокола исправлены незначительные опечатки;
* Внесены уточняющие правки в названия нормативных документов в разделе «Старница согласия исследователя с протоколом исследования»;
* Дополнен список сокращений;
* Увеличена ожидаемая общая продолжительность основной части исследования до 4 лет
* Увеличено количество исследовательских центров до 50;
* Допустимое количество скринированных пациентов увеличено до 250;
* В синопсисе в разделе «Сроки проведения исследования, количество исследовательских центров и пациентов» изменена продолжительность основной части исследования и предполагаемое количество центров, в разделе «Методология исследования. Дизайн исследования», «Визиты пациентов» внесены смысловые правки;
* В разделе 1 «Общая информация» «1.3 Имя и должность лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу:» уточнена должность, добавлен раздел «1.4 Имя, должность, адрес и номер телефон квалифицированного врача, отвечающего за принятие решений медицинского характера» и раздел «1.5 Наименование и адреса клинических и других медицинских и/или технических служб и/или организаций, вовлеченные в исследование» Центральный независимый комитет по пересмотру КТ/МРТ изображений;
* Внесены смысловые правки в раздел 2.1, 2.4, 2.5;
* Был создан раздел 2.6, в котором обоснованы особенности терапии пациентов с COVID-19;
* В разделе 2.9 внесены уточняющие правки в наименование нормативных документов;
* В разделе 4.1 уточнен список дополнительных параметров безопасности, в разделе 4.2.3 добавлена строка «телефонный контакт» и отметки о его выполнении, дополнены сноски к графику процедур, внесены уточняющие правки в раздел 4.2.4
* В раздел 5.2 внесены уточнения по критериям невключения пациентов в исследование;
* Разделы 4.2.4.6.4 и 7.1 дополнены информацией о Центральном независимом комитете по пересмотру КТ/МРТ изображений; добавлены разъяснения о подтверждении стабилизации опухолевого процесса, методики оценки ответа; изменен подраздел «Возврат опухолевых образований», внесены поясняющие правки;
* В Синопсис и раздел 4.2.5 внесено уточнение о том, что КТ органов грудной клетки проводится с контрастированием, добавлено проведение КТ брюшной полости;
* Информация о сроках проведения визита преждевременного завершения уточнена в разделе 5.3;
* Дополнена информация о формах выпуска препаратов химиотерапии в разделах 6.1.3 и 6.1.4;
* В раздел 6.2.4.2 внесена информация о максимальной дозировке карбоплатина;
* Внесены уточняющие правки в раздел 6.3
* Дополнен Синопсис и раздел 6.5 (допускается применение бисфосфонатов или ингибиторов RANKL у пациентов, у которых выявлены местастазы в костях). Кроме того, внесены изменения в допустимой терапии для пациентов с COVID-19;
* Исправлена опечатка в дополнительных параметрах безопасности в разделе 8.1 Синописе;
* Внесены смысловые правки в разделе 8.3 в порядок регистрации СНЯ связанных с процедурами исследования;
* В разделе 8.6.2 изменены контакты и должность руководителя отдела безопасности.
* Внесены уточняющие правки о регистрации исходов беременностив раздел 8.7
* В разделе 10.1 «Мониторинг исследования и контроль качества» добавлена информация о возможности удаленного мониторинга.
* В разделе 12.1 внесены поясняющие правки

Изменения, вносимые в протокол Поправкой №3 от 01.12.2022 г., перечислены ниже:

* Исправлены опечатки.
* Дополнен раздел «Список сокращений»
* В раздел 7.2 внесены уточняющие дополнения относительно анализа оценки эффективности на основании данных от ЦНК по пересмотру КТ/МРТ изображений.
* В разделе 9.1.1., 9.1.2., 9.8.1 и 9.8.2 внесены смысловые и уточняющие правки в описание популяции оценки первичного анализа эффективности.

**Оглавление**

[Страница одобрения протокола спонсором исследования 2](#_Toc120865213)

[Страница согласия исследователя с протоколом исследования 3](#_Toc120865214)

[Описание изменений в протоколе 4](#_Toc120865215)

[Оглавление 7](#_Toc120865216)

[Список сокращений 11](#_Toc120865217)

[Синопсис 14](#_Toc120865218)

[1 Общая информация 40](#_Toc120865219)

[1.1 Название протокола, идентификационный номер протокола и дата: 40](#_Toc120865220)

[1.2 Наименование/имя и адрес спонсора и монитора (если они различаются) 40](#_Toc120865221)

[1.3 Имя и должность лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу: 40](#_Toc120865222)

[1.4 Имя, должность, адрес и номер телефон квалифицированного врача, отвечающего за принятие решений медицинского характера: 40](#_Toc120865223)

[1.5 Наименование и адреса клинических и других медицинских и/или технических служб и/или организаций, вовлеченные в исследование. 40](#_Toc120865224)

[2 Обоснование исследования 42](#_Toc120865225)

[2.1 Исследуемые лекарственные средства 42](#_Toc120865226)

[2.1.1 Исследуемый препарат: RPH-001 42](#_Toc120865227)

[2.1.2 Препарат сравнения: Авастин® 58](#_Toc120865228)

[2.2 Сводное изложение результатов доклинических исследований 77](#_Toc120865229)

[2.3 Сводное изложение результатов клинических исследований 78](#_Toc120865230)

[2.4 Потенциальные риск и польза от применения исследуемых лекарственных препаратов для участника исследования 79](#_Toc120865231)

[2.5 Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения 81](#_Toc120865232)

[2.6 Обоснование терапии пациентов с COVID-19 82](#_Toc120865233)

[2.7 Описание исследуемой популяции 83](#_Toc120865234)

[2.8 Обоснование клинического исследования 83](#_Toc120865235)

[2.9 Нормативно-правовая база для проведения клинического исследования 84](#_Toc120865236)

[3 Цели и задачи клинического исследования 86](#_Toc120865237)

[4 Описание общего плана (дизайна) клинического исследования 87](#_Toc120865238)

[4.1 Основные и дополнительные исследуемые параметры 87](#_Toc120865239)

[4.2 Дизайн исследования 88](#_Toc120865240)

[4.2.1 Тип исследования 88](#_Toc120865241)

[4.2.2 Графическая схема исследования 88](#_Toc120865242)

[4.2.3 График процедур исследования в табличном виде 89](#_Toc120865243)

[4.2.4 Процедуры исследования 93](#_Toc120865244)

[4.2.4.1 Информированное согласие 93](#_Toc120865245)

[4.2.4.2 Сбор анамнеза, демографических данных, антропометрия, регистрация сопутствующей терапии 93](#_Toc120865246)

[4.2.4.3 Физикальный осмотр 94](#_Toc120865247)

[4.2.4.4 Оценка основных жизненных показателей 94](#_Toc120865248)

[4.2.4.5 Лабораторные исследования 94](#_Toc120865249)

[4.2.4.5.1 Анализы образцов крови (общий, биохимический, серологический, коагулограмма) 95](#_Toc120865250)

[4.2.4.5.2 Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 95](#_Toc120865251)

[4.2.4.5.3 Анализ крови на уровень антител к бевацизумабу 95](#_Toc120865252)

[4.2.4.5.4 Общий анализ мочи 97](#_Toc120865253)

[4.2.4.5.5 Тест на беременность 98](#_Toc120865254)

[4.2.4.6 Инструментальные исследования 98](#_Toc120865255)

[4.2.4.6.1 ЭКГ 98](#_Toc120865256)

[4.2.4.6.2 ЭГДС 98](#_Toc120865257)

[4.2.4.6.3 Колоноскопия 99](#_Toc120865258)

[4.2.4.6.4 Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) 100](#_Toc120865259)

[4.2.4.6.5 Биопсия первичной опухоли или метастаза 102](#_Toc120865260)

[4.2.5 Содержание визитов 102](#_Toc120865261)

[4.3 Меры, направленные на минимизацию субъективности 114](#_Toc120865262)

[4.4 Схема применения исследуемых препаратов и сопутствующих химиотерапевтических препаратов 114](#_Toc120865263)

[4.5 Лекарственная форма, упаковка и маркировка препаратов, используемых в исследовании 115](#_Toc120865264)

[4.6 Продолжительность участия пациентов в исследовании 116](#_Toc120865265)

[4.7 Правила остановки частей клинического исследования и (или) клинического исследования в целом 116](#_Toc120865266)

[4.8 Процедуры учета исследуемых лекарственных препаратов 117](#_Toc120865267)

[4.9 Хранение рандомизационных кодов и процедуры их раскрытия 117](#_Toc120865268)

[4.10 Перечень данных, регистрируемых в индивидуальной регистрационной карте (без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных 118](#_Toc120865269)

[5 Критерии включения, невключения и исключения участников 119](#_Toc120865270)

[5.1 Критерии включения 119](#_Toc120865271)

[5.2 Критерии невключения участников 119](#_Toc120865272)

[5.3 Критерии прекращения терапии и исключения участников 121](#_Toc120865273)

[6 Сведения об используемых в клиническом исследовании лекарственных препаратах 123](#_Toc120865274)

[6.1 Препараты, используемые в исследовании 123](#_Toc120865275)

[6.1.1 Исследуемый препарат 123](#_Toc120865276)

[6.1.2 Препарат сравнения 123](#_Toc120865277)

[6.1.3 Препарат сопутствующей химиотерапии: паклитаксел 124](#_Toc120865278)

[6.1.4 Препарат сопутствующей химиотерапии: карбоплатин 125](#_Toc120865279)

[6.2 Особенности использования препаратов исследования 126](#_Toc120865280)

[6.2.1 Премедикация 126](#_Toc120865281)

[6.2.2 Правила введения исследуемого препарата и препарата сравнения 126](#_Toc120865282)

[6.2.3 Режим дозирования исследуемого препарата и препарата сравнения 126](#_Toc120865283)

[6.2.4 Сведения о режимах дозирования и корректировке дозы в зависимости от выраженности токсичности препаратов сопутствующей химиотерапии 127](#_Toc120865284)

[6.2.4.1 Паклитаксел 127](#_Toc120865285)

[6.2.4.2 Карбоплатин 128](#_Toc120865286)

[6.2.5 Приготовления растворов препаратов сопутствующей химиотерапии 128](#_Toc120865287)

[6.2.5.1 Паклитаксел 128](#_Toc120865288)

[6.2.5.2 Карбоплатин 129](#_Toc120865289)

[6.3 Контроль комплаентности 129](#_Toc120865290)

[6.4 Разрешенная сопутствующая терапия 129](#_Toc120865291)

[6.5 Запрещенная сопутствующая терапия 130](#_Toc120865292)

[7 Перечень параметров эффективности 132](#_Toc120865293)

[7.1 Правила оценки параметров эффективности 132](#_Toc120865294)

[7.2 Определение параметров эффективности 135](#_Toc120865295)

[8 Оценка параметров безопасности 137](#_Toc120865296)

[8.1 Перечень параметров безопасности 137](#_Toc120865297)

[8.2 Определение понятий 137](#_Toc120865298)

[8.2.1 Нежелательные явления 137](#_Toc120865299)

[8.3 Регистрация нежелательных явлений 138](#_Toc120865300)

[8.3.1 Оценка тяжести нежелательного явления 139](#_Toc120865301)

[8.4 Лабораторные отклонения и отклонения физиологических параметров 139](#_Toc120865302)

[8.5 Специфические требования к регистрации НЯ и СНЯ 140](#_Toc120865303)

[8.6 Серьезные нежелательные явления (СНЯ) 140](#_Toc120865304)

[8.6.1 Порядок сообщения о СНЯ 141](#_Toc120865305)

[8.6.2 Заполнение формы отчета о серьезном нежелательном явлении 141](#_Toc120865306)

[8.6.3 Подача отчетов о подозреваемых непредвиденных серьезных нежелательных реакциях (SUSAR) 141](#_Toc120865307)

[8.6.4 Подача других отчетов о безопасности лечения 141](#_Toc120865308)

[8.7 Беременность 142](#_Toc120865309)

[8.8 Последующее наблюдение за нежелательными явлениями 143](#_Toc120865310)

[9 Описание статистических методов 144](#_Toc120865311)

[9.1 Описание методов анализа 144](#_Toc120865312)

[9.1.1 Демографические и иные исходные данные (сопоставимость групп для анализа) 144](#_Toc120865313)

[9.1.2 Анализ первичного параметра эффективности 144](#_Toc120865314)

[9.1.3 Анализ вторичных параметров эффективности 145](#_Toc120865315)

[9.1.4 Анализ параметров безопасности 145](#_Toc120865316)

[9.2 Сроки проведения анализа 146](#_Toc120865317)

[9.3 Планируемое количество участников клинического исследования с обоснованием размера выборки 147](#_Toc120865318)

[9.4 Применяемый уровень значимости клинического исследования 148](#_Toc120865319)

[9.5 Критерии прекращения клинического исследования 148](#_Toc120865320)

[9.6 Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных 148](#_Toc120865321)

[9.7 Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана 149](#_Toc120865322)

[9.8 Процедуры отбора участников клинического исследования для анализа 149](#_Toc120865323)

[9.8.1 Популяция, отбираемая по принципу назначенного лечения (ITT) 149](#_Toc120865324)

[9.8.2 Популяция, отбираемая по принципу соответствия протоколу (PP) 149](#_Toc120865325)

[9.8.3 Популяция для анализа безопасности 149](#_Toc120865326)

[10 Описание действий по контролю качества и обеспечению качества 150](#_Toc120865327)

[10.1 Мониторинг исследования и контроль качества 150](#_Toc120865328)

[10.2 Поправки к протоколу 151](#_Toc120865329)

[10.3 Отклонения от протокола 151](#_Toc120865330)

[11 Описание этических аспектов клинического исследования 153](#_Toc120865331)

[11.1 Общие положения 153](#_Toc120865332)

[11.2 Процедура получения информированного согласия 153](#_Toc120865333)

[11.3 Конфиденциальность и идентификация субъектов исследования 153](#_Toc120865334)

[11.4 Набор субъектов из уязвимых и особых групп 154](#_Toc120865335)

[12 Описание работы с данными и ведению записей 155](#_Toc120865336)

[12.1 Прямой доступ к первичным данным/документации 156](#_Toc120865337)

[13 Финансирование и страхование 157](#_Toc120865338)

[13.1 Финансирование 157](#_Toc120865339)

[13.2 Страхование 157](#_Toc120865340)

[14 Публикации 159](#_Toc120865341)

[15 Приложения 160](#_Toc120865342)

[15.1 Приложение 1 – классификация TNM 7-го пересмотра немелкоклеточного рака легкого 160](#_Toc120865343)

[16 Список литературы 162](#_Toc120865344)

# Список сокращений

|  |  |
| --- | --- |
| **Аббревиатура** | **Расшифровка** |
| 125I-бевацизумаб | Бевацизумаб, меченный радиоактивным изотопом йода |
| β-ХГЧ | Бета хорионический гонадотропин человека |
| АД | Артериальное давление |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| анти-ВИЧ | Антитела к антигенам вируса иммунодефицита человека |
| анти-HCV | Антитела к антигенам вируса гепатита C (антитела к hepаtitis C virus) |
| АПФ | Ангиотензинпревращающий фермент |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| АТХ | Анатомо-терапевтическо-химическая классификация |
| АЧТВ | Активированное частичное тромбопластиновое время |
| ВМА | Всемирная Медицинская Ассоциация |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ЕАЭС | Евразийский экономический союз |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| КТ | Компьютерная томография |
| КФК | Креатинфосфокиназа |
| ЛД50 | Среднелетальная доза |
| МАГА | Микроангиопатическая гемолитическая анемия |
| МЗ | Министерство Здравоохранения |
| МНН | Международное непатентованное наименование |
| МНО | Международное нормализованное отношение |
| МРТ | Магнитно-резонансная томография |
| НКП | Надлежащая Клиническая Практика |
| НМРЛ | Немелкоклеточный рак легкого |
| НЭК | Независимый этический комитет |
| НЯ | Нежелательное явление |
| РМЖ | Рак молочной железы |
| СЗОЭ | Синдром задней обратимой энцефалопатии |
| СКФ | Скорость клубочковой фильтрации |
| СНЯ | Серьезное нежелательное явление |
| СОП | Стандартная операционная процедура |
| ТЭЛА | Тромбоэмболия легочной артерии |
| ФК-исследование | Фармакокинетическое исследование |
| ФСГ | Фолликулостимулирующий гормон |
| ХСН | Хроническая сердечная недостаточность |
| ЦНК | Центральный независимый комитет по пересмотру КТ/МРТ изображений |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЧДД | Частота дыхательных движений |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений |
| ЩФ | Щелочная фосфатаза |
| ЭГДС | Эзофагогастродуоденоскопия |
| эИРК | Электронная индивидуальная регистрационная карта |
| AUC | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| AUC0-336 | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» на протяжении 336 ч от момента введения препарата |
| AUC0-∞ | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от момента введения препарата до бесконечности |
| Cinf | Концентрация в конце инфузии |
| CTCAE | Общая терминология критериев нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events) |
| ECOG | Восточная объединённая онкологическая группа США (Eastern Cooperative Oncology Group) |
| EGFR | Рецептор эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor Receptor) |
| EORTC | Европейская организация исследований по лечению онкологических заболеваний (European Organization for Research on the Treatment of Cancer) |
| FAS | Полный набор данных для анализа (Full Analysis set) |
| GCP | Надлежащая Клиническая Практика (Good Clinical Practice) |
| HBs-Ag | Поверхностный антиген вируса гепатита B (hepatitis В surface antigen) |
| HUVEC | Клетки эндотелия пупочной вены человека (Human Umbilical Vein Endothelial Cell). |
| ICH | Международная конференция по гармонизации (International Conference on Harmonization) |
| IFL | Химиотерапия комбинацией иринотекан + фторурацил + фолиновая кислота (лейковорин) |
| IgG | Иммуноглобулин класса G (immunoglobulin G) |
| IgG1 | Иммуноглобулин класса G1 (immunoglobulin G1) |
| ITT | набор данных в зависимости от исходно назначенного лечения (Intention-to-Treat) |
| MedDRA | Словарь медицинских терминов для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities) |
| mITT | Модифицированный набор данных в зависимости от исходно назначенного лечения (Modified Intention-to-Treat) |
| mFOLFOX | Модифицированная комбинация препаратов при химиотерапии состоит из оксалиплатина, 5-фторурацила и левофолиновой кислоты (modified, Levofolinic acid, 5-Fluorouracil and oxaliplatin) |
| NCI-CTCAE | Оценочная шкала общих критериев токсичности Национального института исследования рака (National Cancer Institute Common toxicity Criteria) |
| NYHA | Классификация сердечной недостаточности Нью-Йорской Ассоциации Кардиологов (New York Heart Association) |
| PP | Набор данных «по протоколу» (per protocol) |
| RANKL | Рецептор активатор ядерного фактора каппа Β лиганд / Receptor activator of nuclear factor kappa-Β ligand |
| R-CHOP | Терапия ригуксимаб / циклофосфамид / доксорубицин / винкристин / преднизолон |
| RECIST | Критерии ответа на терапию при солидных опухолях (response evaluation criteria in solid tumors) |
| t1/2 | Период полувыведения |
| TNM | Медународная классификация стадий злокачественных новообразований (tumor, nodus и metastasis) |
| Vc | Объем распределения в центральной камере |
| VEGF | Фактор роста сосудистого эндотелия (Vascular Endothelial Cell Growth Factor) |
| VEGFR 2 | Рецептор фактора роста сосудистого эндотелия 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) |
| Vp | Объем распределения в периферической камере |

# Синопсис

| **Синопсис протокола** | |
| --- | --- |
| **Наименование исследования** | Рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое клиническое исследование для оценки эффективности и безопасности препарата RPH-001 (биоаналога Авастина®, АО «Р-Фарм», Россия ) в сравнении с Авастином® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в лечении пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого стадии IIIB/IV |
| **Исследуемый препарат** | RPH-001, бевацизумаб, концентрат для приготовления раствора дли инфузий, 100 мг / 4 мл |
| **Препарат сравнения** | Авастин®, бевацизумаб, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 400 мг / 16 мл или 100 мг / 4 мл |
| **Фаза клинического исследования** | III |
| **Сроки проведения исследования, количество исследовательских центров и пациентов** | Ожидаемая продолжительность:   * основной части исследования – 4 года, * продленной части исследования – до сохранения клинической пользы для пациентов от лечения бевацизумабом.   Продолжительность участия в основной части исследовании каждого пациента – не более 6 месяцев от момента рандомизации. В случае, если пациенту после 6 месяцев лечения все еще показан бевацизумаб, пациент переходит в продленную часть (еще 6 месяцев) и далее в период последующего наблюдения и терапии (визиты 19+) – монотерапии исследуемым препаратом или препаратом сравнения в соответствии с рандомизационным кодом в заслепленном (до получения результатов основной части исследования) режиме до прогрессирования заболевания (в соответствии с критериями ответа солидных опухолей [response evaluation criteria in solid tumors, RECIST версии 1.1] и/или развития неприемлемой токсичности и/или решения исследователя о необходимости выведения пациента из исследования в интересах пациента и/или отзыва информированного согласия или смерти пациента, в зависимости от того, что произойдет раньше. В случае доказательства эквивалентности исследуемого препарата препарату сравнения по результатам основной части исследования, в рамках продленной части либо после ее завершения (визиты 19+) исследователь и пациент будут расслеплены, пациентам, получающим препарат сравнения Авастин®, будет предложено продолжить лечение препаратом RPH-001. В случае отказа от перевода на лечение препаратом RPH-001 пациент завершает терапию в рамках исследования, однако для оценки дожития с пациентом будет поддерживаться телефонный контакт каждые 2 месяца (±14 дней) до 12 месяцев от момента рандомизации.  В случае, если эквивалентность исследуемого препарата препарату сравнения по результатам основной части исследования не будет доказана, а также после исключения пациента из исследования по другим причинам, пациенты будут получать стандартную терапию зарегистрированными препаратами по обеспечению через систему здравоохранения.  Количество исследовательских центров: до 50.  Количество скринированных пациентов: до 250  Количество рандомизированных пациентов: 136 |
| **Цель исследования** | Оценка эффективности и безопасности препарата RPH-001 в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в сравнении с Авастин® в комбинации с карбоплатином и паклитакселом у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) стадии IIIB/IV |
| **Задачи исследования** | 1. Оценка эффективности препарата RPH-001 в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в сравнении с Авастин® в комбинации с карбоплатином и паклитакселом у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) стадии IIIB/IV;  2. Оценка безопасности препарата RPH-001 в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в сравнении с Авастин® в комбинации с карбоплатином и паклитакселом у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) стадии IIIB/IV**.** |
| **Методология исследования** | **Дизайн исследования:**  Рандомизированное двойное слепое сравнительное клиническое исследование в параллельных группах, с последующим включением пациентов, которым после 6 месяцев терапии по-прежнему показано применение бевацизумаба, в период длительной монотерапии исследуемым препаратом/препаратом сравнения.  Соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения по данным скринингового обследования пациенты будут рандомизированы в одну из групп терапии:   * RPH-001 в дозе 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии; * Авастин® в дозе 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии.   Лечение исследуемым препаратом/препаратом сравнения будет продолжено до прогрессирования заболевания (в соответствии с критериями ответа солидных опухолей [response evaluation criteria in solid tumors, RECIST версии 1.1] и/или развития неприемлемой токсичности и/или решения исследователя о необходимости выведения пациента из исследования в интересах пациента и/или отзыва информированного согласия или смерти пациента, в зависимости от того, что произойдет раньше.  Введение препаратов исследования будет осуществляться в исследовательских центрах, под наблюдением медицинского персонала. Пациенты могут быть госпитализированы, посещать центр в формате дневного стационара или в амбулаторном режиме, в соответствии с принятой в центре практикой. В обеих группах лечение исследуемым препаратом или препаратом сравнения будет начато параллельно с химиотерапией, включающей:   * Паклитаксел в дозе 175 мг/м2 в виде внутривенной инфузии продолжительностью 3 ч в день 1 каждого 21-дневного цикла (от 4х до 6и циклов). Допускается снижение дозы с учетом выраженности токсических проявлений; * Карбоплатин AUC 6 мг/мл/мин в/в инфузия продолжительностью 15-30 мин сразу после завершения инфузии паклитаксела (от 4 до 6 циклов). Допускается снижение дозы с учетом выраженности токсических проявлений;   Доза препарата RPH-001 или Авастин для пациента назначается из расчета 15 мг/кг (при изменении веса пациента на 10% доза препарта RPH-001 или Авастин должна быть рассчитана заново, при изменении веса пациента менее чем на 10% отсутствие перерасчета дозы препарата не будет считаться отклонением от протокола). Корректировка дозы, связанная с токсичностью исследуемого препарата и препарата сравнения, не предполагается. При развитии неприемлемой токсичности препарат отменяется, пациенту прекращают терапию в рамках исследования (Раздел 6.2.3). После этого для оценки дожития с пациентом будет поддерживаться телефонный контакт каждые 2 месяца (±14 дней) до 12 месяцев от момента рандомизации..  Возможна коррекция дозы паклитаксела и карбоплатина при возникновении токсичности 3-4 степени по CTCAE (версии 5.0) в соответствии с указаниями, приведенными в Разделах 6.2.4.1 и 6.2.4.2 протокола исследования. Повышение дозы после предшествующего снижения не допускается. В рамках данного исследования допускается не более 2 эпизодов снижения дозы препаратов химиотерапии (паклитаксела, карбоплатина - обоих препаратов одновременно или любого из них по отдельности), при необходимости дальнейшего снижения дозы пациенту прекращают терапию в рамках исследования. После этого для оценки дожития с пациентом будет поддерживаться телефонный контакт каждые 2 месяца (±14 дней) до 12 месяцев от момента рандомизации.  В период химиотерапии исследуемый препарат или препарат сравнения будут вводиться в дни введения препаратов химиотерапии. Лечение исследуемым препаратом/препаратом сравнения будет продолжено до прогрессирования заболевания (в соответствии с критериями ответа солидных опухолей [response evaluation criteria in solid tumors, RECIST версии 1.1] и/или развития неприемлемой токсичности и/или решения исследователя о необходимости выведения пациента из исследования в интересах пациента и/или отзыва информированного согласия или смерти пациента, в зависимости от того, что произойдет раньше. Максимальная продолжительность участия в основной части исследовании для одного пациента составит не более 6 месяцев от дня рандомизации, в продленной части еще 6 месяцев и далее в периоде последующего наблюдения и терапии (визиты 19+) – вплоть до прогрессирования заболевания. В случае доказательства эквивалентности исследуемого препарата препарату сравнения по результатам основной части исследования, в рамках продленной части или периода последующего наблюдения и терапии (визиты 19+) исследователь и пациент будут расслеплены, пациентам, получающим препарат сравнения Авастин® на ближайшем визите будет предложено продолжить лечение препаратом RPH-001. В случае отказа от перевода на лечение препаратом RPH-001 пациент прекращает терапию в рамках исследования. После этого для оценки дожития с пациентом будет поддерживаться телефонный контакт каждые 2 месяца (±14 дней) до 12 месяцев от момента рандомизации.  Все обследования и сопутствующая терапия после завершения участия пациента в исследовании будут осуществляться по обеспечению через систему здравоохранения (в рамках рутинной клинической практики). |
| **Визиты пациентов** | **Визит 0 (скрининг), дни от -27 до 0.**  Перечень проводимых процедур:   * Ознакомление с информацией об исследование и подписание формы информированного согласия; * Сбор жалоб; * Сбор анамнестических, демографических и антропометрических (масса тела, рост) данных; * Оценка статуса курения; * Регистрация сопутствующей терапии; * Физикальный осмотр; * Оценка статуса по ECOG; * Оценка жизненно важных показателей (артериальное давление [АД], частота сердечных сокращений [ЧСС], частота дыхательных движений [ЧДД], температура тела); * Клинический анализ крови; * Биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза [АЛТ], аспартатаминотрансфераза [АСТ], билирубин, щелочная фосфатаза [ЩФ], общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина, креатинин); * Коагулограмма (Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО)); * Поверхностный антиген вируса гепатита B (hepatitis В surface antigen, HBs-Ag), антитела к антигенам вируса гепатита C (антитела к hepаtitis C virus, анти-HCV), антитела к антигенам вируса иммунодефицита человека (анти-ВИЧ), анализ на сифилис. Возможен учет результатов исследований, выполненных в течение 60 дней до визита скрининга; * Общий анализ мочи; * Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом); * Электрокардиография (ЭКГ); * Исходная оценка очагов с определением целевых (для последующей количественной оценки) и нецелевых (для последующей качественной оценки) поражений: для оценки могут использоваться данные результатов следующих исследований, выполненных в течение 28 дней до скрининга или в период скрининга: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости (с контрастированием) + КТ (с контрастированием) или магнитно-резонансная томография (МРТ) (с контрастированием) всех применимых областей с первичной опухолью и ранее выявленными метастазами или при подозрении на метастазы: головы, шеи, органов брюшной полости и малого таза, и т.д.; * Биопсия первичной опухоли или метастаза (в зависимости от того, что доступнее) для анализа на наличие мутаций, определяющих чувствительность опухоли к таргетной терапии (определение мутаций осуществляется по назначению врача-исследователя), если анализ на указанные мутации не выполнен ранее; * При наличии анамнеза эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или наличия значимых жалоб/симптомов, предполагающих такое поражение (в случае если подобное исследование не выполнено в течение 28 дней до скрининга) - эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и колоноскопия; * Оценка критериев включения/невключения; * Оценка серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с процедурами исследования.   **Основная часть исследования**  **Визит 1 (рандомизация), день 1, неделя 1 (цикл 1):**  Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии в принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:   * Сбор жалоб; * Регистрация сопутствующей терапии; * Физикальный осмотр; * Оценка статуса по ECOG; * Измерение массы тела; * Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела); * Следующие обследования необходимо повторить на рандомизации только в том случае, если с момента предыдущего обследования (в ходе скрининга) прошло более 7 дней:   + Клинический анализ крови;   + Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина, креатинин);   + Общий анализ мочи;   + ЭКГ; * Оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ); * Анализ крови на уровень антител к бевацизумабу; * Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом); * Оценка критериев включения/невключения; * Рандомизация с использованием электронной системы (IWRS) с распределением пациентов по группам терапии в соотношении 1:1 и стратификацией по характеру заболевания (впервые диагностированный или рецидивирующий неплоскоклеточный НМРЛ), полу и курению (группа высокого риска по курению: стаж курения 20 пачка/лет и более, продолжающие курить пациенты или пациенты, бросившие курить менее чем за 15 лет до визита рандомизации; группа низкого риска по курению: пациенты, которые никогда не курили или бросили курить более чем за 15 лет до визита рандомизации); * Первое введение препаратов химиотерапии и бевацизумаба (исследуемого препарата или препарата сравнения); * Оценка НЯ (с момента первого введения препарата) и СНЯ; * Оценка критериев исключения (с момента первого введения препарата).   **Визит 2, день 22±4, неделя 4 (цикл 2):**  Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии в принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:   * Сбор жалоб; * Регистрация сопутствующей терапии; * Физикальный осмотр; * Оценка статуса по ECOG; * Измерение массы тела; * Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела); * Клинический анализ крови; * Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина, креатинин); * Оценка СКФ для коррекции дозы карбоплатина; * Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом); * Общий анализ мочи; * ЭКГ; * Оценка НЯ и СНЯ; * Оценка критериев исключения; * Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности, второе введение препаратов химиотерапии и бевацизумаба.   **Визит 3, день 43±4, неделя 7 (цикл 3):**  Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии в принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:   * Сбор жалоб; * Регистрация сопутствующей терапии; * Физикальный осмотр; * Оценка статуса по ECOG; * Измерение массы тела * Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела); * Клинический анализ крови; * Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин); * Оценка СКФ для коррекции дозы карбоплатина; * Анализ крови на уровень антител к бевацизумабу (в случае выявления антител – анализ на уровень нейтрализующих антител); * Общий анализ мочи; * Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом); * ЭКГ; * Оценка очагов с определением целевых (для количественной оценки) и нецелевых (для качественной оценки) поражений: КТ органов грудной клетки и брюшной полости (с контрастированием) + КТ (с контрастированием) или МРТ (с контрастированием) всех применимых областей с первичной опухолью и ранее выявленными метастазами или при подозрении на метастазы: головы, шеи, органов брюшной полости и малого таза, и т.д. (для оценки очагов должен быть использован тот же метод обследования, что и на скрининге, если только у пациента не возникают противопоказания к использованию соответствующего метода); * Оценка НЯ и СНЯ; * Оценка критериев исключения; * Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности и при отсутствии прогрессирования заболевания, третье введение препаратов химиотерапии и бевацизумаба.   **Визит 4, день 64±4, неделя 10 (цикл 4):**  Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии в принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:   * Сбор жалоб; * Регистрация сопутствующей терапии; * Физикальный осмотр; * Оценка статуса по ECOG; * Измерение массы тела; * Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела); * Клинический анализ крови; * Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин); * Оценка СКФ для коррекции дозы карбоплатина; * Общий анализ мочи; * Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом); * ЭКГ; * Оценка НЯ и СНЯ; * Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности, четвертое введение препаратов химиотерапии и бевацизумаба; * Оценка критериев исключения.   **Визит 5, день 85±4, неделя 13 (цикл 5):**  Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии в принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:   * Сбор жалоб; * Регистрация сопутствующей терапии; * Физикальный осмотр; * Оценка статуса по ECOG; * Измерение массы тела; * Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела); * Клинический анализ крови; * Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин); * Коагулограмма (Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО)); * Оценка СКФ для коррекции дозы карбоплатина; * Анализ крови на уровень антител к бевацизумабу (в случае выявления антител – анализ на уровень нейтрализующих антител); * Общий анализ мочи; * Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом); * ЭКГ; * Оценка очагов с определением целевых (для количественной оценки) и нецелевых (для качественной оценки) поражений: КТ органов грудной клетки и брюшной полости (с контрастированием) + КТ (с контрастированием) или МРТ (с контрастированием) всех применимых областей с первичной опухолью и ранее выявленными метастазами или при подозрении на метастазы: головы, шеи, органов брюшной полости и малого таза, и т.д. (для оценки очагов должен быть использован тот же метод обследования, что и на скрининге, если только у пациента не возникают противопоказания к использованию соответствующего метода); * Оценка НЯ и СНЯ; * Оценка критериев исключения; * Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности и при отсутствии прогрессирования заболевания, пятое введение препаратов химиотерапии и бевацизумаба.   **Визит 6, день 106±4, неделя 16 (цикл 6):**  Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии в принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:   * Сбор жалоб; * Регистрация сопутствующей терапии; * Физикальный осмотр; * Оценка статуса по ECOG; * Измерение массы тела; * Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела); * Клинический анализ крови; * Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин); * Оценка СКФ для коррекции дозы карбоплатина; * Общий анализ мочи; * Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом); * ЭКГ; * Оценка НЯ и СНЯ; * Оценка критериев исключения; * Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности и при отсутствии прогрессирования заболевания, шестое введение препаратов химиотерапии и бевацизумаба.   **Визит 7, день 127±4, неделя 19 (цикл 7 для бевацизумаба):**  Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии в принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:   * Сбор жалоб; * Регистрация сопутствующей терапии; * Физикальный осмотр; * Оценка статуса по ECOG; * Измерение массы тела; * Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела); * Клинический анализ крови; * Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин); * Оценка СКФ (для оценки возможности выполнения исследования и выбора контрастного препарата, если планируется выполнение КТ или МРТ с контрастированием); * Анализ крови на уровень антител к бевацизумабу (в случае выявления антител – анализ на уровень нейтрализующих антител); * Общий анализ мочи; * Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом); * ЭКГ; * Оценка очагов с определением целевых (для количественной оценки) и нецелевых (для качественной оценки) поражений: КТ органов грудной клетки и брюшной полости (с контрастированием) + КТ (с контрастированием) или МРТ (с контрастированием) всех применимых областей с первичной опухолью и ранее выявленными метастазами или при подозрении на метастазы: головы, шеи, органов брюшной полости и малого таза, и т.д. (для оценки очагов должен быть использован тот же метод обследования, что и на скрининге, если только у пациента не возникают противопоказания к использованию соответствующего метода); * Оценка НЯ и СНЯ; * Оценка критериев исключения; * Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности и при отсутствии прогрессирования заболевания, седьмое введение бевацизумаба.   **Визит 8, день 148±4, неделя 22 (цикл 8 для бевацизумаба):**  Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии с принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:   * Сбор жалоб; * Регистрация сопутствующей терапии; * Физикальный осмотр; * Оценка статуса по ECOG; * Измерение массы тела; * Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела); * Клинический анализ крови; * Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин); * Общий анализ мочи; * Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом); * ЭКГ; * Оценка НЯ и СНЯ; * Оценка критериев исключения; * Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности и при отсутствии прогрессирования заболевания, очередное введение бевацизумаба.   **Визит 9, день 169±4, неделя 25 (цикл 9 для бевацизумаба)**  Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии с принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:   * Сбор жалоб; * Регистрация сопутствующей терапии; * Физикальный осмотр; * Оценка статуса по ECOG; * Измерение массы тела; * Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела); * Клинический анализ крови; * Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин); * Коагулограмма (Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО)); * Анализ крови на уровень антител к бевацизумабу (в случае выявления антител – анализ на уровень нейтрализующих антител); * Оценка СКФ (для оценки возможности выполнения исследования и выбора контрастного препарата, если планируется выполнение КТ или МРТ с контрастированием); * Общий анализ мочи; * Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом); * ЭКГ; * Оценка очагов с определением целевых (для количественной оценки) и нецелевых (для качественной оценки) поражений: КТ органов грудной клетки и брюшной полости (с контрастированием) + КТ (с контрастированием) или МРТ (с контрастированием) всех применимых областей с первичной опухолью и ранее выявленными метастазами или при подозрении на метастазы: головы, шеи, органов брюшной полости и малого таза, и т.д. (для оценки очагов должен быть использован тот же метод обследования, что и на скрининге, если только у пациента не возникают противопоказания к использованию соответствующего метода); * Оценка НЯ и СНЯ; * Оценка критериев исключения; * Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности и при отсутствии прогрессирования заболевания, очередное введение бевацизумаба; * При сохранении клинической пользы от лечения бевацизумабом пациент информируется о продолжении участия в продленной части исследования.   **Продленная часть исследования (начиная с цикла 10, неделя 28) и период последующего наблюдения и терапии (визиты 19+)**  В случае, если пациенту после 6 месяцев лечения все еще показан бевацизумаб, пациент переходит в продленную часть (до визита 18 включительно) и далее в период последующего наблюдения и терапии (визиты 19+) монотерапии исследуемым препаратом RPH-001 или препаратом сравнения Авастин® в соответствии с рандомизационным кодом в заслепленном (до получения результатов основной части исследования) режиме до прогрессирования заболевания (в соответствии с критериями ответа солидных опухолей [response evaluation criteria in solid tumors, RECIST версии 1.1] и/или развития неприемлемой токсичности и/или решения исследователя о необходимости выведения пациента из исследования в интересах пациента и/или отзыва информированного согласия или смерти пациента, в зависимости от того, что произойдет раньше. В продленной части исследования и в периоде последующего наблюдения и терапии продолжается (в заслепленном режиме) введение бевацизумаба каждые 3 недели (с окном ±4 дня). После получения результатов окончательного анализа эффективности, в случае доказательства эквивалентности исследуемого препарата RPH-001 препарату сравнения Авастин® на ближайшем визите пациентам в рамках продленной части исследования будет предложено перейти с лечения препаратом сравнения Авастин® на лечение препаратом RPH-001. При отказе пациента от такого перевода пациент прекращает терапию в рамках исследования. После этого для оценки дожития с пациентом будет поддерживаться телефонный контакт каждые 2 месяца (±14 дней) до 12 месяцев от момента рандомизации.  **Визиты 10 (день 190±4, неделя 28), 11 (день 211±4, неделя 31), 13 (день 253±4, неделя 37), 14 (день 274, ±4 неделя 40), 16 (день 316±4, неделя 46) и 17 (день 337±4, неделя 49):**  Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии с принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:   * Сбор жалоб; * Регистрация сопутствующей терапии; * Физикальный осмотр; * Оценка статуса по ECOG; * Измерение массы тела; * Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела); * Клинический анализ крови; * Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин); * Общий анализ мочи; * Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом); * Оценка НЯ и СНЯ; * Оценка критериев исключения; * Разослепление врача-исследователя и пациента в случае подтверждения эквивалентности препарата RPH-001 препарату Авастин® по результатам основной части исследования. После такого подтверждения предложение пациентам, получавшим Авастин®, продолжить лечение препаратом RPH-001; * Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности и при отсутствии прогрессирования заболевания, очередное введение бевацизумаба.   **Визиты 12 (день 232±4, неделя 34), 15 (день 295±4, неделя 43) и 18 (день 358±4, неделя 52):**  Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии с принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:   * Сбор жалоб; * Регистрация сопутствующей терапии; * Физикальный осмотр; * Оценка статуса по ECOG; * Измерение массы тела; * Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела); * Клинический анализ крови; * Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин); * Коагулограмма (Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО)); * Оценка СКФ (для оценки возможности выполнения исследования и выбора контрастного препарата, если планируется выполнение КТ или МРТ с контрастированием); * Общий анализ мочи; * Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом); * Оценка очагов с определением целевых (для количественной оценки) и нецелевых (для качественной оценки) поражений: КТ органов грудной клетки и брюшной полости (с контрастированием) + КТ (с контрастированием) или МРТ (с контрастированием) всех применимых областей с первичной опухолью и ранее выявленными метастазами или при подозрении на метастазы: головы, шеи, органов брюшной полости и малого таза, и т.д. (для оценки очагов должен быть использован тот же метод обследования, что и на скрининге, если только у пациента не возникают противопоказания к использованию соответствующего метода); * Оценка НЯ и СНЯ; * Оценка критериев исключения; * Разослепление врача-исследователя и пациента в случае подтверждения эквивалентности препарата RPH-001 препарату Авастин® по результатам основной части исследования. После такого подтверждения предложение пациентам, получавшим Авастин®, продолжить лечение препаратом RPH-001; * Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности и при отсутствии прогрессирования заболевания, очередное введение бевацизумаба;   **На Визитах 15 (день 295±4, неделя 43) и 18 (день 358±4, неделя 52)** в дополнение к указанным для этих визитов процедурам выполняется анализ крови на уровень антител к бевацизумабу (в случае выявления антител – анализ на уровень нейтрализующих антител), а на Визите 18 также ЭКГ.  После завершения участия пациента в продленной части исследования (т.е. есть после прохождения процедур Визита 18), если пациенту все еще будет показан бевацизумаб, в рамках периода последующего наблюдения и терапии он будет обеспечиваться исследуемым препаратом RPH-001/препаратом сравнения Авастин до тех пор, пока будет сохраняться польза для пациента от такого лечения по мнению лечащего врача. В периоде последующего наблюдения и терапии продолжаются (в заслепленном режиме) введения бевацизумаба каждые 3 недели (с окном ±4 дня). После получения результатов окончательного анализа эффективности по результатам основной части исследования, в случае доказательства эквивалентности исследуемого препарата RPH-001 препарату сравнения Авастин® на ближайшем визите пациентам в рамках продленной части исследования будет предложено перейти с лечения препаратом сравнения Авастин® на лечение препаратом RPH-001. При отказе пациента от такого перевода пациент прекращает терапию в рамках исследования.  В случае, если эквивалентность исследуемого препарата препарату сравнения по результатам основной части исследования не будет доказана, пациенты прекращают терапию в рамках исследования. После прекращения терапии для оценки дожития с пациентом будет поддерживаться телефонный контакт каждые 2 месяца (±14 дней) до 12 месяцев от момента рандомизации..  Все обследования и сопутствующая терапия после завершения участия пациента в исследовании будут осуществляться по обеспечению через систему здравоохранения (в рамках рутинной клинической практики).  **Визиты последующего наблюдения и терапии (начиная с цикла 19, неделя 55, день 379±4, каждые 3 недели ±4 дня):**  Перед введением бевацизумаба выполняются следующие процедуры:   * Сбор жалоб; * Измерение массы тела; * Регистрация сопутствующей терапии; * Физикальный осмотр; * Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела); * Оценка функционального статуса по ECOG; * Разослепление врача-исследователя и пациента в случае подтверждения эквивалентности препарата RPH-001 препарату Авастин® по результатам основной части исследования. После такого подтверждения предложение пациентам, получавшим Авастин®, продолжить лечение препаратом RPH-001; * Оценка НЯ/СНЯ; * Оценка критериев исключения.   Обследование пациента в рамках периода продленного наблюдения и терапии дополнительно к указанному выше обследованию будет производиться в соответствии со стандартами рутинной практики в исследовательском центре.  **Контакт оценки дожития**  В случае досрочного выбытия пациента из исследования с пациентом будет поддерживаться телефонный контакт каждые 2 месяца (±14 дней) до 12 месяцев от момента рандомизации.  **Внеплановый визит**  На внеплановых визитах в обязательном порядке выполняются следующие процедуры:   * Сбор жалоб; * Регистрация сопутствующей терапии; * Физикальный осмотр; * Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела); * Оценка НЯ/СНЯ; * Оценка критериев исключения.   По назначению исследователя при необходимости могут быть выполнены любые предусмотренные протоколом исследования дополнительные процедуры или процедуры согласно рутинной практике учреждения.  **Визит преждевременного завершения участия в исследовании (Не более 21 дня от момента принятия решения о завершении пациентом исследования)**   * Сбор жалоб; * Регистрация сопутствующей терапии; * Физикальный осмотр; * Оценка статуса по ECOG; * Измерение массы тела; * Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела); * Клинический анализ крови; * Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин); * Общий анализ мочи; * ЭКГ; * Оценка НЯ и СНЯ; * Оценка критериев исключения.   На визите преждевременного завершения участия в исследовании могут выполняться также другие процедуры исследования по клиническим показаниям (по решению врача-исследователя), в т.ч. визуализационные методики. |
| **Основные параметры оценки эффективности и безопасности** | ***Основные параметры эффективности:***  **Первичная конечная точка:**  Частота объективного ответа (определяемое как достижение полного или частичного ответа по критериям RECIST 1.1) через 6 месяцев, выраженная в виде относительного риска (частота объективного ответа в группе исследуемого препарата, поделенная на частоту объективного ответа в группе препарата сравнения).    **Основные вторичные конечные точки:**  1. Частота объективного ответа (определяемое как достижение полного или частичного ответа по критериям RECIST 1.1) через 6 месяцев[[1]](#footnote-2);  2. Общая выживаемость в течение 6 месяцев от начала лечения в каждой из групп;  3. Выживаемость без прогрессирования в течение 6 месяцев от начала лечения в каждой из групп.  **Дополнительные вторичные конечные точки:**  1. Частота объективного ответа (определяемое как достижение полного или частичного ответа по критериям RECIST 1.1) через 12 месяцев от начала лечения, выраженная в виде относительного риска (частота объективного ответа в группе исследуемого препарата, поделенная на частоту объективного ответа в группе препарата сравнения);  2. Частота объективного ответа (определяемое как достижение полного или частичного ответа по критериям RECIST 1.1) через 12 месяцев от начала лечения, выраженная в виде разницы рисков (частота объективного ответа в группе исследуемого препарата минус частота объективного ответа в группе препарата сравнения);  3. Общая выживаемость в течение 12 месяцев от начала лечения в каждой из групп;  4. Выживаемость без прогрессирования в течение 12 месяцев от начала лечения в каждой из групп.  ***Основные параметры безопасности:***  *Точки будут оцениваться отдельно в группах терапии в основной и продленной части исследования:*  1. Доля пациентов (%) с развитием НЯ любой степени тяжести;  2. Доля пациентов (%) с развитием НР любой степени тяжести;  3. Доля пациентов с развитием СНЯ/СНР;  4. Доля пациентов (%) с развитием НЯ 3-4 степени тяжести;  5. Доля пациентов (%) с развитием НР 3-4 степени тяжести;  6. Доля пациентов, которым потребовалась отмена терапии по причине развития НР/СНР;  7. Доля пациентов (%), у которых сформировались связывающие (САТ) и нейтрализующие (НАТ) антитела к бевацизумабу.  ***Дополнительные параметры безопасности:***  8. Основные показатели жизнедеятельности (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела) в основной части исследования в группах лечения;  9. Результаты лабораторных и функциональных исследований: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, электрокардиограмма в основной части исследования в группах лечения. |
|  |  |
| **Критерии включения** | Пациенты должны соответствовать следующим критериям включения:  1. Добровольно подписанное информированное согласие на участие в исследовании;  2. Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше на момент скрининга;  3. Способность и желание понять и соблюдать требования протокола;  4. Впервые диагностированный или рецидивирующий неплоскоклеточный НМРЛ, подтвержденный гистологически или цитологически;  5. Для больных с рецидивирующим неплоскоклеточным НМРЛ – оперативное лечение основного заболевания в анамнезе и давность адъювантной или неоадъювантной химиотерапии не менее 6 мес. на момент включения в скрининговый период;  6. Стадия рака легкого IIIB или IV (версия 7 международной классификации стадий злокачественных новообразований (tumor, nodus и metastasis, TNM, приложение 1, Раздел 15.1);  7. Статус по шкале оценки общего состояния онкологического больного (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0–I;  8. Ожидаемая продолжительность жизни на момент рандомизации 6 мес. и более;  9. Наличие, как минимум, одного измеримого очага опухоли в соответствии с критериями RECIST версии 1.1;  10. У женщин, способных к деторождению, на скрининге должен быть получен отрицательный результат теста на беременность (кроме женщин после хирургической стерилизации или с длительностью периода менопаузы более 2 лет);  11. Для женщин, способных к деторождению и для мужчин – согласие на соблюдение эффективной контрацепции (в соответствии с Разделом 6.4 протокола исследования) на всем протяжении исследования, начиная с даты подписания согласия до введения первой дозы препарата и, как минимум, в течение 6 мес. после введения последней дозы исследуемого препарата/препарата сравнения. |
| **Критерии невключения** | Пациенты не могут быть включены в исследование при наличии хотя бы одного из следующих критериев невключения:  . Беременные женщины;  . Женщины в период кормления грудью;  . Ранее проводившаяся терапия бевацизумабом или другими антиангиогенными препаратами;  . Повышенная чувствительность к препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или к другим рекомбинантным человеческим или приближенным к человеческим антителам;  . Гиперчувствительность к таксанам, препаратам платины, рентген-контрастным веществам, препаратам, используемым для премедикации в рамках протокола (дексаметазон, дифенгидрамин, ранитидин) или вспомогательным веществам используемых в исследовании лекарственных препаратов;  . Плоскоклеточный НМРЛ, мелкоклеточный рак легкого или иные отличные от неплоскоклеточного НМРЛ варианты рака легкого, в т.ч. смешанные варианты опухоли;  . Компрессия опухолью крупных кровеносных сосудов или прорастание в сосуды, или распад опухоли;  . Наличие в опухоли мутаций, определяющих чувствительность опухоли к таргетной терапии (определение мутаций осуществляется по назначению врача-исследователя);  . Любое другое онкологическое заболевание в течение 5 лет до скрининга, кроме следующих излеченных видов рака: протокового рака in situ, рака шейки матки in situ, базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи;  . Единственное визуализируемое опухолевое поражение в виде метастатического асцита, выпота в плевральную полость или полость перикарда, остеобластических костных метастазов, ракового лимфангита легких;  . Метастазы в центральную нервную систему, в т.ч. в анамнезе;  . Подтвержденная врожденная или приобретенная коагулопатия;  . Прием антикоагулянтов, ацетилсалициловой кислоты, антиагрегантов, противоопухолевых средств или лечение этими препаратами менее 1 мес. до рандомизации, а также применение лучевой терапии или других методов лечения основного заболевания менее 1 мес. до рандомизации;  15. Гормональная терапия в течение 21 дня до рандомизации;  16. Клинически значимые кровотечения в анамнезе, включая кровохарканье и длительные носовые кровотечения (в анамнезе более, чем 2,5 мл крови на событие за последние 3 мес. или коагуляционные нарушения (МНО > 1,5 и АЧТВ выше верхних границ нормы);  17. Большие хирургические вмешательства в течение 28 дней до рандомизации;  18. Абсолютное содержание нейтрофилов < 1,5\*109/л;  19. Количество тромбоцитов < 100\*109/л;  20. Уровень гемоглобина < 90 г/л;  21. Уровень креатинина ≥ 1,5 верхних границ нормы;  22. Уровень билирубина ≥ 1,5 верхних границ нормы;  23. Уровень АЛТ или АСТ ≥ 2,5 верхних границ нормы (≥ 5 для больных с метастазами в печень);  24. Уровень ЩФ ≥ 5 верхних границ нормы;  25. Печеночная недостаточность (цирроз печени, хроническая алкогольная интоксикация, интоксикация лекарственными препаратами, поражения вирусными гепатитами);  26. Протеинурия по анализу тест-полоски ≥ 2+ (приемлемый уровень - 0, либо следы, либо 1+), если по тест-полоске >1+, собирается суточный анализ мочи для определения уровня белка. Уровень белка в моче должен быть не более 0,3 г/л;  27. Артериальные тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе;  28. Венозные тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе;  29. Декомпенсированный сахарный диабет;  30. Клинически значимые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца или хроническая сердечная недостаточность II-IV классов по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов (New York Heart Association, NYHA);  31. Наличие незаживающих ран кожи или слизистых;  32. Активные эрозивно-язвенные поражения ЖКТ;  33. Неконтролируемая артериальная гипертензия (или систолическое АД выше 150 мм.рт.ст. или диастолическое АД выше 100 мм.рт.ст);  34. Перфорации стенки желудка или кишечника в анамнезе;  35. Синдром задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ);  36. Участие пациента в любом другом клиническом исследовании в течение 90 дней до включения в исследование;  37. Состояния, препятствующие соблюдению пациентом правил участия в исследовании (деменция, неврологические или психические заболевания, наркомания, алкоголизм и др.);  38. Нейропатия II–IV стадий по общей терминологии критериев нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE, версия 5.0);  39. Острые инфекционные заболевания, требующие активного химиотерапевтического или хирургического вмешательства на момент включения;  40. Очаги хронической инфекции, с большой вероятностью требующие периодического активного медикаментозного или хирургического вмешательства в течение исследования;  41. Положительные результаты анализов на HBs-Ag, anti-HCV, анти-ВИЧ или сифилис;  42. Невозможность внутривенного введения лекарственных препаратов. |
| **Критерии прекращения терапии** | Лечение пациента прекращается в следующих случаях:  1. Исследователем принято решение, что лечение следует прекратить в интересах самого пациента;  2. Индивидуальная непереносимость препаратов исследования;  3. Развитие НЯ/СНЯ, которое требует обследования и/или лечения, оказывающего значимое влияние на процедуры настоящего исследования;  4. Развитие токсичности, требующей отмены исследуемого препарата/препарата сравнения либо коррекции дозы карбоплатина или паклитаксела более двух раз или необходимость сдвига планового срока введения карбоплатина с паклитакселом более чем на 2 недели;  5. Невозможность проведения, как минимум, 4 циклов химиотерапии карбоплатином и паклитакселом;  6. Невозможность выполнения предусмотренных протоколом лучевых методов оценки статуса заболевания (в частности, в связи с развитием почечной недостаточности);  7. Пациент не соблюдает правила участия в исследовании;  8. В случае ошибочного включения (например, пациент был включен с нарушением критериев включения/невключения протокола) лечение пациента прекращается по решению Спонсора;  9. Наступление беременности;  10. Пациент получает/нуждается в дополнительном лечении, которое может повлиять на результат исследования или безопасность пациента (см. раздел «запрещенная сопутствующая терапия»);  11. В продленной части исследования и в периоде последующего наблюдения и терапии в случае подтверждения эквивалентности исследуемого препарата препарату сравнения по результатам основной части исследования – отказ пациента от перевода с терапии препаратом Авастин на терапию препаратом RPH-001;  12. Иные состояния или события, требующие, по мнению врача-исследователя, прекращения терапии.  В случае, если врач принимает решение прекратить лечение пациента в рамках данного исследования, пациенту должен быть проведен визит преждевременного завершения в срок не позднее 21 дня с момента принятия решения об исключении пациента или не позднее начала следующей линии противоопухолевой терапии |
| **Критерии исключения** | Пациенты прекращают участие в исследовании в следующих случаях:  1. Отзыв информированного согласия (нежелание пациента продолжать участие в исследовании);  2. Прекращение исследования в целом (см. Раздел 4.7). |
| **Запрещенная сопутствующая терапия** | 1 Антикоагулянты запрещены для всех участников исследования, кроме пациентов с подтвержденным COVID-19 с высоким риском тромботических явлений. Терапию бевацизумабом на период лечения новой коронавируской инфекции прерывать не следует, если этого не требует состояние пациента, по мнению главного исследователя. На период терапии антикоагулянтами назначают контроль АЧТВ с частотой не реже 2 раз в неделю;  2. Ацетилсалициловая кислота;  3. Антиагреганты;  4. Противоопухолевые средства, помимо предусмотренных протоколом;  5. Лучевая терапия;  6. Другие виды лечения основного заболевания, кроме предусмотренных протоколом.  Применение нестероидных противовоспалительных препаратов возможно только при одновременной гастропротекции и энтеропротекции (назначение ингибиторов протонной помпы и ребамипида). Для пациентов, у которых выявлены метастазы в костях, разрешено назначение бисфосфонатов или ингибиторов RANKL (например, деносумаб). |
| **Обоснование размера выборки** | С целью установления биоаналогичности препаратов RPH-001 и Авастина®­­ настоящее исследование запланировано как исследование терапевтической (клинической) эквивалентности. Учитывая, что установившиеся подходы к исследованиям III фазы для биоаналогов в настоящее время недостаточно чувствительны в отношении доказательства бионалогичности и клинически значимых отличий в эффективности и безопасности препаратов [1], для планирования объема выборки и последующего анализа первичной конечной точки в настоящем исследовании будет использоваться байесовский подход, основанный на публикации Weiss et al. “Bayesian methods for analysis of biosimilar phase III trials” (Stat Med. 2018 Sep 10;37(20):2938-2953) [2], который при анализе относительного риска позволяет получить большую мощность, более узкие границы 90% доверительного интервала (который будет соответствовать границам более 90% для стандартного частотного подхода), а также меньшую величину ошибки при меньшем объеме выборки по сравнению со стандартными частотными методами.  В связи с использованием методики, описанной в вышеприведенной публикации, в качестве первичной конечной точки выбрана частота объективного ответа через 6 месяцев, выраженная в виде отношения долей (то есть относительного риска).  Для расчета объема выборки были выдвинуты следующие допущения:   * Расчет произведен на основании точного байесовского подхода для долей с использованием модифицированной модели наихудшего исхода (MWOC) как наиболее консервативной оценки объема выборки * Границы признания терапевтической (клинической) эквивалентности выбраны на основании исследования биоаналога бевацизумаба при аналогичной нозологии (Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non–small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study) [3], в котором также использовался показатель отношения долей (относительного риска) – в данном случае использованы границы от 0,67 до 1,5. * Частота объективного ответа через 6 месяцев для биоаналогов бевацизумаба (по данным публичных отчетов EMA и FDA, а также публичных данных с сайта clinicaltrials.gov) составляет в среднем 40%, соответственно, вышеуказанные границы в абсолютном выражении составляют от 26,8% до 60%, что соответствует ширине доверительного интервала для разницы долей = 33,2% (для расчетов использована величина 33%) * В связи с близостью ЧОО к 50% претестовая вероятность, используемая в расчетах, оценена как неинформативная (частота достижения и недостижения исхода оценены как приблизительно равные, то есть для расчетов использованы неинформативные показатели c и d для бета-плотности биномиального распределения) – Beta[1,1] * Уровень значимости составляет 5% (как основной, так и для модели наихудшего исхода) * Объем групп будет равным * Выбытие в ходе исследования не закладывается в расчет в связи с использованием методов компенсации отсутствующих данных в основном анализе   Расчеты проведены с использованием процедуры propdiff.mblmodwoc пакета SampleSizeProportions (версия 1.0) языка статистического программирования R (использована версия языка R 3.5.1 от Microsoft (Microsoft R Application Network, <https://mran.microsoft.com>).  Используя указанные выше допущения и условия, объем выборки, полученный с использованием симуляции Монте-Карло, составил 68 пациентов в каждой группе (итого – 136 пациентов). |
| **Заслепление, рандомизация** | Планируется проведение двойного слепого рандомизированного исследования с основной и продленной частями с основным анализом эффективности и безопасности по итогам основной части исследования (после завершения всеми пациентами Визита 9) и дополнительным анализом эффективности и безопасности по итогам продленной части исследования (после завершения всеми пацентами Визита 18) с использованием электронной системы рандомизации с распределением пациентов по группам терапии в соотношении 1:1 и стратификацией по характеру заболевания (впервые диагностированный или рецидивирующий неплоскоклеточный НМРЛ), полу и курению (группа высокого риска по курению: стаж курения 20 пачка/лет и более, продолжающие курить пациенты или пациенты, бросившие курить менее чем за 15 лет до визита рандомизации; группа низкого риска по курению: пациенты, которые никогда не курили или бросили курить более чем за 15 лет до визита рандомизации).  Двойное ослепление будет достигаться путем приготовления бевацизумаба (исследуемого или препарата сравнения) для введения пациенту расслепленным врачом. При этом ни врачу-исследователю, ни врачу лучевой диагностики, ни лаборатории, ни пациенту не будет известно, какой препарат (исследуемый или препарат сравнения) получает пациент.  В случае доказательства эквивалентности исследуемого препарата препарату сравнения по результатам основной части исследования, в рамках продленной части исследователь и пациент будут расслеплены, пациентам, получающим препарат сравнения Авастин® будет предложено продолжить лечение препаратом RPH-001.  Данные, полученные из рутинной клинической практики (Визит 19 и далее, до завершения участия всех пациентов в исследовании либо наступления условий, предписывающих прекращение участия как отдельных пациентов, так и исследования в целом), будут представлены в виде информационных материалов, которые будут направлены в исследовательские центры и регуляторные органы с информационной целью. В связи с тем, что в рамках последующего наблюдения информация будет собираться только в рамках рутинной клинической практики и будет носить несравнительный характер, она будет представлена описательно, по фактическим данным, без проведения какого-либо статистического анализа. |

# Общая информация

## Название протокола, идентификационный номер протокола и дата:

**Название**: Рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое клиническое исследование для оценки эффективности и безопасности препарата RPH-001 (биоаналога Авастина®, АО «Р-Фарм», Россия ) всравнении с Авастином® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в лечении пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого стадии IIIB/IV

**Идентификационный номер протокола**: CL01011070

**Версия протокола**: 4.0

**Дата:** 01.12.2022

## Наименование/имя и адрес спонсора и монитора (если они различаются)

Спонсор исследования:

|  |  |
| --- | --- |
| Наименование организации: | Компания АО «Р-Фарм», Россия, |
| Адрес: | 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1 |
| Телефон: | +7 (495) 956-79-37 |
| Электронная почта: | [info@rpharm.ru](mailto:info@rpharm.ru) |

## Имя и должность лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу:

|  |  |
| --- | --- |
| ФИО: | Самсонов Михаил Юрьевич |
| Должность: | Медицинский  Директор Медицинской Дирекции АО «Р-Фарм» |
| Наименование организации: | АО «Р-Фарм» |
| Адрес: | 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1 |
| Телефон: | +7 (495) 956-79-37 |
| Электронная почта: | info@rpharm.ru |

## Имя, должность, адрес и номер телефон квалифицированного врача, отвечающего за принятие решений медицинского характера:

|  |  |
| --- | --- |
| ФИО: | Заруба Евгений Михайлович |
| Должность: | Медицинский монитор |
| Наименование организации: | АО «Р-Фарм» |
| Адрес: | 123154, Москва, Ленинский проспект, д. 111, корп. 1 |
| Телефон: | +7 (968) 401-51-65 |
| Электронная почта: | zaruba@rpharm.ru |
|  |

## Наименование и адреса клинических и других медицинских и/или технических служб и/или организаций, вовлеченные в исследование.

|  |  |
| --- | --- |
| Наименование организации: | Центральный независимый комитет по пересмотру КТ/МРТ изображений |
| Роль в исследовании: | Центральный Независимый Комитет (ЦНК) по оценке данных компьютерной томографии (КТ) и Магнитно-резонансной томографии (МРТ) |
| ФИО ответственного лица: | Бронов Олег Юрьевич - к.м.н., доцент, заведующий отделением рентгенологии, врач-рентгенолог; |
| Адрес: | РФ, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70 |
| Телефон: | +79160241934 |
| Электронная почта: | [doctorbronov@gmail.com](mailto:doctorbronov@gmail.com) |

# Обоснование исследования

## Исследуемые лекарственные средства

### Исследуемый препарат: RPH-001

**Торговое название:** RPH-001

**Международное непатентованное название (МНН):** бевацизумаб

**Лекарственная форма:**

RPH-001 выпускается в виде стерильного концентрата для приготовления раствора для инъекций в одноразовых стеклянных флаконах (I EP класса, гидролитическое стекло), который содержит номинальное количество: 100 мг RPH-001 в объеме 4 мл (концентрация 25 мг / мл, осмолярность 320 мосм / л).

Вспомогательные вещества: 14 мМ фосфат, 7,5 мМ цитрат, 80 мМ NaCl, 1,2% маннит, 0,04%, Твин 20, рН 5,2, вода для инъекций.

Препарат поставляется в стеклянных флаконах. Каждый флакон, содержащий 4 мл стерильного раствора RPH-001, снабжен этикеткой и упакован в картонную пачку (по 10 флаконов в каждой).

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антитела моноклональные

**Код по АТХ:** L01XC07

**Описание**

Лекарственный продукт представляет собой прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный стерильный жидкий раствор, который перед введением необходимо разбавить в 0,9% растворе хлорида натрия.

**Фармакологическое действие:**

Моноклональное антитело, специфически связывающееся с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и ингибирующее его связывание с рецепторами, таким образом нейтрализуя биологическую активность VEGF, снижая васкуляризацию опухоли и ингибируя опухолевый рост.

**Показания к применению**

Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого: в качестве первой линии терапии длительно к химиотерапии на основе препаратов платины.

**Противопоказания**

* Противопоказаниями к применению RPH-001 является повышенная чувствительность к Авастину®, любому другому компоненту Авастина®, препаратам, полученным в системе экспрессии в яичниковых клетках китайского хомячка или любым другим рекомбинантным человеческим или гуманизированным антителам.
* Не следует применять RPH-001 при беременности и кормлении грудью.
* Не следует использовать препарат RPH-001 в педиатрии и у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, т.к. эффективность и безопасность применения в этих группах не изучалась.

**Способ применения и дозы**

***Способ введения***

RPH-001 вводят только в виде внутривенных капельных инфузий. Нельзя вводить препарат внутривенно струйно!

Необходимое количество препарата RPH-001 разводят до требуемого объема 0,9% раствором натрия хлорида с соблюдением правил асептики. Концентрация бевацизумаба в приготовленном растворе должна находиться в пределах 1,4–16,5 мг/мл.

Препарат RPH-001 несовместим с растворами декстрозы.

***Дозы и режим дозирования***

***Препарат RPH-001 вводят только внутривенно капельно; вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!***

Начальную дозу препарата вводят в течение 90 минут в виде внутривенной инфузии. Если первая инфузия хорошо переносится, то вторую инфузию можно проводить в течение 60 минут. Если инфузия в течение 60 минут хорошо переносится, то все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут.

Не рекомендуется снижать дозу бевацизумаба из-за нежелательных явлений. В случае необходимости, лечение препаратом RPH-001 следует полностью или временно прекратить.

***Стандартный режим дозирования***

*Метастатический колоректальный рак*

*В качестве первой линии терапии:* 5 мг / кг один раз в 2 недели или 7,5 мг / кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

Рекомендуется проводить терапию препаратом RPH-001 до появления признаков прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности.

*В качестве второй линии терапии:* пациенты, ранее получавшие терапию препаратом RPH-001, после первого прогрессирования заболевания могут продолжить лечение препаратом RPH-001 при условии изменения режима химиотерапии:

- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, включавшей препарат RPH-001: 5 мг/кг один раз в 2 недели или 7,5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно;

- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, не включавшей препарат RPH-001: 10 мг/кг один раз в 2 недели или 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

*Местно рецидивирующий или метастатический рак молочной железы (РМЖ)*

По 10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом RPH-001 следует прекратить.

*Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого*

* *Первая линия терапии немелкоклеточного рака легкого в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины*

Препарат RPH-001 назначается дополнительно к химиотерапии на основе препаратов платины (максимальная продолжительность химиотерапии 6 циклов), далее введение препарата RPH-001 продолжается в виде монотерапии. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом RPH-001 следует прекратить.

*Рекомендуемые дозы*:

- 7,5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к химиотерапии на основе цисплатина;

- 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к химиотерапии на основе карбоплатина.

* *Первая линия терапии немелкоклеточного рака легкого с активирующими мутациями в гене EGFR в комбинации с эрлотинибом*

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к терапии эрлотинибом.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом RPH-001 следует прекратить.

Информацию о выборе пациентов и дозах см. в полной инструкции по медицинскому применению на эрлотиниб.

*Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак*

По 10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом RPH-001 следует прекратить.

*Глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации ВОЗ)*

*При впервые диагностированном заболевании:* 10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с лучевой терапией и темозоломидом, в течение 6 недель. После 4-недельного перерыва введение препарата RPH-001 возобновляют в дозе 10 мг/кг один раз в 2 недели в комбинации с темозоломидом. Темозоломид назначают 4-­недельными циклами, продолжительность терапии темозоломидом - до 6 циклов. Далее введение препарата RPH-001 продолжается в виде монотерапии в дозе 15 мг/кг один раз в 3 недели.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом RPH-001 следует прекратить.

*При рецидивирующем заболевании:* 10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом RPH-001 следует прекратить.

*Эпителиальный рак яичника, маточной трубы- и первичный рак брюшины*

*В качестве первой линии терапии:* 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к карбоплатину и паклитакселу (максимальная продолжительность химиотерапии 6 циклов), далее введение препарата RPH-001продолжается в виде монотерапии. Общая продолжительность терапии препаратом RPH-001 - 15 месяцев. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом RPH-001 следует прекратить.

*При рецидивирующем заболевании:*

* *чувствительном к препаратам платины:*

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом (6-8 циклов); далее введение препарата RPH-001продолжается в виде монотерапии

или

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с карбоплатином и гемцитабином (6-10 циклов), далее введение препарата RPH-001продолжается в виде монотерапии.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом RPH-001 следует прекратить.

* *резистентном к препаратам платины:*

10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с одним из следующих препаратов: паклитакселом, топотеканом (при «еженедельном» режиме введения топотекана - то есть в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 недели) или пегилированным липосомальным доксорубицином

или

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с топотеканом, применяемым ежедневно в течение 5 последовательных дней каждые 3 недели. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом RPH-001 следует прекратить.

*Персистирующий, рецидивирующий или метастатический рак шейки матки*

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с химиотерапевтическими режимами: паклитаксел и цисплатин или паклитаксел и топотекан.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом RPH-001 следует прекратить.

***Режим дозирования у особых групп пациентов***

*Дети и подростки*

Препарат RPH-001 противопоказан детям до 18 лет. Безопасность и эффективность препарата RPH-001 у пациентов до 18 лет не установлена.

Добавление препарата RPH-001 к стандартной терапии в клинических исследованиях не показало клинической пользы у пациентов детского возраста с глиомой высокой степени злокачественности и у пациентов детского возраста с метастатической рабдомиосаркомой или нерабдомиосаркомной саркомой мягких тканей.

В публикациях описаны наблюдавшиеся у получавших препарат RPH-001 пациентов в возрасте до 18 лет случаи остеонекроза различной локализации кроме остеонекроза челюсти.

*Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

Коррекции дозы у пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

***Режим дозирования у особых групп пациентов***

*Дети и подростки*

Безопасность и эффективность применения не известна.

*Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

Коррекции дозы у пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Безопасность и эффективность применения у пациентов с почечной недостаточностью не известна.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Безопасность и эффективность применения у пациентов с печеночной недостаточностью не известна.

**Подготовка к введению препарата**

Перед применением раствор необходимо осмотреть на предмет механических включений и изменения цвета.

Необходимое количество препарата RPH-001 разводят до требуемого объема 0,9% раствором натрия хлорида с соблюдением правил асептики. Концентрация бевацизумаба в приготовленном растворе должна находиться в пределах 1,4–16,5 мг/мл. RPH-001 не содержит противомикробного консерванта, поэтому необходимо обеспечивать стерильность приготовленного раствора и использовать его немедленно. Хранить приготовленный раствор можно не более 8 ч при температуре от +2°С до +8°С. Неиспользованный раствор, оставшийся во флаконе, уничтожают.

Нельзя вводить или смешивать препарат RPH-001 с растворами декстрозы!

***Корректировка дозы и изменение режима дозирования***

Рекомендации по снижению дозы препарата отсутствуют.

Доза препарата RPH-001 или Авастин для пациента назначается из расчета 15 мг/кг (при изменении веса пациента на 10% доза препарта RPH-001 или Авастин должна быть рассчитана заново, при изменении весса пациента менее чем на 10% отсутствие перерасчета дозы препарата не будет считаться отклонением от протокола).Препарат отменяют в случаях развития:

* Перфораций ЖКТ;
* Свищей внутренних органов;
* Расхождения краев операционной раны и осложнения заживления ран, требующих медицинского вмешательства;
* Серьезных кровотечений, требующий медицинского вмешательства;
* Тяжелых артериальных тромбоэмболий;
* Венозных тромбоэмболий 4 степени тяжести;
* Гипертонического криза или гипертензивной энцефалопатии;
* Нефротического синдрома;
* СЗОЭ;
* Застойной сердечной недостаточности.

Препарат временно прекращают вводить:

* За 4 недели до хирургических вмешательств;
* В случаях развития тяжелой артериальной гипертонии, не поддающейся медикаментозному лечению;
* В случаях развития протеинурии средней и тяжелой степени;
* В случаях развития тяжелых инфузионных реакций.

**Особые указания**

Лечение препаратом RPH-001 можно проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии. С особой осторожностью препарат RPH-001 применяют у пациентов с перфорациями ЖКТ и кровотечениями в анамнезе; при заживлении ран; при артериальной гипертензии; артериальной и венозной тромбоэмболии в анамнезе; возрасте старше 65 лет; врожденном геморрагическом диатезе и приобретенной коагулопатии; при приеме высоких доз антикоагулянтов; синдроме обратимой поздней лейкоэнцефалопатии, нейтропении, протеинурии, нарушенной функции яичников.

***Перфорации ЖКТ***

У пациентов, получающих RPH-001, существует повышенный риск развития перфорации ЖКТ.

Наблюдались тяжелые случаи перфорации ЖКТ, в том числе летальные, у пациентов, принимавших оригинальный препарат Авастин®. Частота развития перфораций ЖКТ в проведенных клинических исследованиях варьировала от 0,3% до 2,4%.

Типичные признаки развития перфораций ЖКТ включают появление боли в животе, тошноты, рвоты, запоров и лихорадочного состояния. Перфорации ЖКТ могут осложняться интраабдоминальными абсцессами и образованием свищей. В большинстве случаев перфорации ЖКТ развивались в первые 50 дней с момента первого введения препарата.

Необходимо отменить препарат RPH-001 у пациентов с перфорациями ЖКТ.

***Образование свищей внутренних органов***

У пациентов, получающих RPH-001, повышен риск образования свищей внутренних органов: трахео-эзофагеальных, бронхоплевральных, урогенитальных, билиарных, вагинальных, почечных и свищей мочевого пузыря.

Анализ данных клинических исследований оригинального препарата Авастин® показал более высокую частоту возникновения свищей у пациентов, принимающих Авастин® по сравнению с контрольной группой. Частота возникновения свищей внутренних органов составила ≤ 0,3%. Образование свищей наблюдалось в первые 6 мес. терапии препаратом.

Необходимо отменить препарат RPH-001 у пациентов со свищами внутренних органов.

***Хирургия и осложнения заживления ран***

Препарат RPH-001 может отрицательно влиять на заживление ран.

В доклинических исследованиях *in vivo* оригинального препарата Авастин® было показано, что препарат нарушает заживление ран. В клинических исследованиях с применением препарата Авастин® пациентов не включали в исследования ранее 28 дней после перенесенных хирургических вмешательств. Частота серьезных и летальных осложнений, связанных с заживлением ран у пациентов с метастатическим колоректальным раком, имевших хирургические вмешательства во время терапии преапаратом Авастин®, составила 15%, а в контрольной группе – 4%.

Прием препарата RPH-001 не следует начинать ранее 28 дней после хирургических вмешательств, а также в случаях неполного заживлении хирургических ран. Необходимо отменить прием препарата в случае развития осложнений заживления ран, требующих медицинского вмешательства.

Если необходимо провести плановое хирургическое лечение больным, принимающим препарат RPH-001, то не следует приступать к хирургическим вмешательствам ранее 28 дней после отмены препарата, т.к. период полувыведения (t1/2) RPH-001 по аналогии с оригинальным препаратом Авастин® составляет около 20 дней.

***Кровотечения***

У пациентов, получающих RPH-001, повышен риск возникновения кровотечений от незначительных кровотечений до серьезных кровотечений, в отдельных случаях, заканчивающихся летальным исходом.

У пациентов, принимающих оригинальный препарат Авастин®, наблюдалось развитие тяжелых, нередко летальных кровотечений (включая легочные, желудочно-кишечные, носовые, вагинальные и мозговые) в 5 раз чаще по сравнению с пациентами, получающими только химиотерапию. Общая частота возникновения кровотечений 3 степени тяжести при приеме Авастина® по всем показаниям, составляла 1,2–4,6%. Чаще всего кровотечения были связаны с локализацией опухоли.

При возникновении кровотечения 3 или 4 степени тяжести препарат RPH-001 следует отменить.

***Артериальная тромбоэмболия***

При назначении препарата RPH-001 возможно возникновение случаев артериальной тромбоэмболии, включая инсульт, транзиторную ишемическую атаку и инфаркт миокарда и стенокардию.

Общая частота развития случаев артериальной тромбоэмболии ≥ 3 степени тяжести при приеме оригинального препарата Авастин® по различным показаниям составила 2,4% по сравнению с контрольной группой (0,7%). Риск возникновения артериальной тромбоэмболии во время лечения препаратом Авастин® на фоне химиотерапии был выше у пациентов со случаями артериальной тромбоэмболии в анамнезе, а также возраст старше 65 лет.

При возникновении случаев артериальной тромбоэмболии ≥ 3 степени тяжести терапию препаратом RPH-001 следует прекратить, а при степени тяжести ≤ 3 следует проводить тщательный мониторинг за состоянием пациента.

***Венозная тромбоэмболия***

Во время проведения клинических исследований препарата Авастин® отмечался повышенный риск событий, связанных с венозными тромбоэмболиями. В исследовании GOG-0240, венозные тромбоэмболии 3–4 степеней отмечались у 11% пациентов, получавших Авастин® и химиотерапию по сравнению с 5% венозных тромбоэмболий 3–4 степеней у пациентов, получавших только химиотерапию. В исследовании Европейской организации исследований по лечению раковых заболеваний (European Organization for Research on the Treatment of Cancer, EORTC) 26101, частота венозных тромбоэмболий 3–4 степеней была 5% у пациентов, получавших Авастин® и химиотерапию, по сравнению 2% венозных тромбоэмболий у пациентов, получавших только химиотерапию.

При возникновении случаев венозной тромбоэмболии 4 степени тяжести (включая случаи легочной эмболии) терапию препаратом RPH-001 следует прекратить.

***Артериальная гипертензия***

У пациентов, получающих RPH-001, существует повышенный риск развития артериальной гипертензии.

В группах пациентов, принимающих препарат Авастин® по различным показаниям, общая частота развития гипертензии 3 и 4 степени тяжести составляла 5–18%.

При назначении препарата RPH-001 необходимо проводить мониторинг АД каждые 2–3 недели и назначать соответствующую антигипертензивную терапию.

В случаях развития артериальной гипертензии тяжелой степени, не поддающейся медикаментозной терапии, следует временно прекратить прием препарата. В случаях развития гипертонического криза или гипертензивной энцефалопатии необходимо отменить прием препарата RPH-001.

***Повреждение почек и протеинурия***

При приеме препарата RPH-001 повышается риск развития протеинурии.

У пациентов, получавших оригинальный препарат Авастин®, нефротический синдром развивался в <1% случаев, иногда заканчиваясь летальным исходом. По результатам опубликованных данных в биопсиях 6 пациентов с протеинурией выявлена тромботическая ангиопатия.

Во время терапии препаратом RPH-001 необходимо проводить мониторинг протеинурии, а в подозрительных случаях провести суточный мониторинг протеинурии. В случае развития протеинурии > 2 г/сут необходимо временно прекратить прием препарата до нормализации уровня протеинурии < 2 г/сут. Следует отменить препарат у пациентов с развитием нефротического синдрома.

***Синдром задней обратимой энцефалопатии***

При терапии препаратом RPH-001 повышается риск развития СЗОЭ.

В клинических исследованиях с использованием Авастина® отмечена частота развития СЗОЭ < 0,1%. На фоне терапии Авастин® симптомы развивались от 16 ч до 1 года после первого введения препарата. СЗОЭ является неврологическим заболеванием и проявляется симптомами: головной болью, судорогами, сонливостью, спутанностью сознания, слепотой, артериальной гипертензией 2–3 степени тяжести и другими зрительными и неврологическими нарушениями.

Для подтверждения диагноза СЗОЭ необходимо провести МРТ головного мозга. В случае подтвержденного диагноза СЗОЭ следует отменить препарат RPH-001. Симптомы СЗОЭ обычно исчезают или состояние улучшается спустя несколько дней. Безопасность повторного назначения препарата у таких пациентов не установлена.

***Реакции на введение препарата***

При приеме RPH-001 возможно развитие реакций на введение препарата. Реакции на введение препарата могут проявляться артериальной гипертонией, гипертензивными кризами с неврологической симптоматикой, свистящим дыханием, снижением насыщения крови кислородом, реакциями гиперчувствительности 3 степени, болями в груди, головной болью, ознобом и обильным потоотделением.

В клинических исследованиях с применением оригинального препарата Авастин® реакции на первое введение препарата развивались нечасто (<3%), из них тяжелые реакции отмечались в 0,2% случаев.

При развитии тяжелых реакций на введение препарата следует прекратить инфузию и назначить соответствующее медикаментозное лечение.

***Недостаточность функции яичников/фертильность***

При приеме RPH-001 повышается риск развития недостаточноcти функции яичников и нарушения фертильности у женщин детородного возраста.

В проведенном исследовании с применением оригинального препарата Авастин® в сочетании с модифицированной комбинацией химиотерапетических препаратов, состоящей из оксалиплатина, 5-фторурацила и фолината кальция (modified, levofolinic acid, 5-fluorouracil and oxaliplatin, mFOLFOX) в качестве адъювантной терапии колоректального рака у женщин в пременопаузе было показано, что недостаточность функции яичников развивалась чаще в группе с Авастин® (34%), по сравнению с контрольной группой (2%), получившей исключительно mFOLFOX химиотерапию.

***Застойная сердечная недостаточность***

RPH-001 не предназначен для использования совместно с химиотерапией, основанной на препаратах антрациклинового ряда. Частота развития дисфункции левого желудочка степени 3 и выше была 1% получавших Авастин® с хмиотерапией по сравнению с 0.6% у пациентов, получавших только химиотерапию. Среди пациентов, получавших ранее терапию препаратами антрациклинового ряда, частота развития застойной сердечной недостаточности была 4% у пациентов, получавших Авастин® с химиотерапией по сравнению с 0,6% у пациентов, получавших только химиотерапию.

У нелеченных пациентов со злокачественными заболеваниями крови, частота развития застойной сердечной недостаточности и снижение фракции выброса левого желудочка увеличивались у пациентов, получавших Авастин® совместно с химиотерапией препаратами антрациклинового ряда по сравнению с такой же химиотерапией и плацебо. Доля пациентов со снижением фракции выброса левого желудочка от начала исследования на 20% и выше или от 10 до < 50%, была 10% в группе пациентов получавших Авастин® с химиотерапией по сравнению с 5% у пациентов получавших только химиотерапию. Время до начала развития застойной сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка была от 1 до 6 мес. после получения первой дозы у 85% пациентов и разрешилась у 62% пациентов, у которых развилась застойная сердечная недостаточность в группе Авастина® по сравнению с 82% в группе плацебо. В случае развития застойной сердечной недостаточности следует прекратить прием препарата RPH-001.

***Нарушения со стороны органа зрения***

Сообщались отдельные случаи, а также серии случаев СНЯ со стороны органа зрения (включая инфекционный эндофтальмит и другие воспалительные заболевания) после незарегистрированного интравитреального введения препарата Авастин®. Некоторые из этих явлений привели к потере остроты зрения различной степени тяжести, включая стойкую слепоту. Препарат Авастин® не предназначен для интравитреального введения.

***Нейтропения***

При терапии препаратом Авастин® в комбинации с миелотоксичными режимами химиотерапии наблюдалось повышение частоты развития тяжелой нейтропении, фебрильной нейтропении или инфекций с тяжелой нейтропенией (включая случаи с летальным исходом).

***Остеонекроз челюсти***

Сообщалось о случаях остеонекроза челюсти у онкологических пациентов, получавших препарат Авастин®. Большинство из этих пациентов получали бисфосфонаты внутривенно ранее или в качестве сопутствующей терапии; остеонекроз челюсти является идентифицированным риском для бисфосфонатов. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном или последовательном применении препарата Авастин® и бисфосфонатов внутривенно. Инвазивные стоматологические процедуры также являются идентифицированным фактором риска. До начала лечения препаратом Авастин® следует провести стоматологическое обследование и соответствующие профилактические стоматологические мероприятия. По возможности следует избегать проведения инвазивных стоматологических процедур у пациентов, ранее получавших или получающих в настоящее время бисфосфонаты внутривенно.

***Инфекции***

При изучении препарата Авастин® в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой частота инфекций любой степени тяжести составила 54,4% (12,8% для инфекций 3–5 степени тяжести).

***Нарушения со стороны лабораторных показателей***

При изучении применения препарата Авастин® отмечалось транзиторное повышение концентрации сывороточного креатинина (в 1,5–1,9 раз выше в сравнении с исходной концентрацией) с наличием или отсутствием протеинурии. Наблюдаемое повышение концентрации сывороточного креатинина не сопровождалось более высокой частотой клинических проявлений нарушения функции почек у пациентов, получавших лечение препаратом Авастин®.

***Эмбриофетальная токсичность***

Бевацизумаб может вызвать повреждения плода исходя из его механизма действия и данных полученных из исследований на животных. Врожденные аномалии развития наблюдались при назначении бевацизумаба беременным крольчихам во время периода органогенеза каждые 3 дня в дозе 10 мг/кг. Кроме того, на животных была показана связь между ангиогенезом и фактором роста сосудистого эндотелия (Vascular Endothelial Cell Growth Factor, VEGF) и рецептором фактора роста сосудистого эндотелия 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR 2) и критическими аспектами женской репродуктивной функции, развитием плода и постнатальным развитием. Исследователю необходимо поставить в известность беременных женщин о потенциальном риске для плода. Посоветуйте женщинам детородного возраста использовать эффективные методы контрацепции во время и в течении 6 мес. после окончания терапии бевацизумабом.

***Рабдомиолиз***

В постмаркетинговом периоде сообщалось о случаях развития рабдомиолиза мышц (особенно у мужчин, старше 60 лет, принимавших Авастин® больше 1 мес., дополнительно получающих оксалиплатин или у которых развился рецидив рака толстой кишки). Согласно данным FDA частота развития рабдомиолиза у пациентов, принимавших авастин составила примерно 0,1%. Также в исследовании RPH-001 было зарегистрировано СНЯ «Рабдомиолиз. Острый токсический гепатит» с повышением цифр креатинфосфокиназы (КФК) до 27210 ед/л без клинических проявлений.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

*Влияние противоопухолевых препаратов на фармакокинетику бевацизумаба*

Не было зарегистрировано клинически значимого влияния на фармакокинетику оригинального препарата Авастин® при совместном с химиотерапией применении. Не обнаружено статистически или клинически значимых различий клиренса оригинального препарата Авастин® у пациентов, получавших монотерапию, и у пациентов, получавших оригинальный препарат Авастин® в комбинации с интерфероном альфа-2а, эрлотинибом или химиотерапевтическими препаратами (ИФЛ, ФУ/ЛВ, карбоплатин/паклитаксел, капецитабин, доксорубицин или цисплатин/гемцитабин).

*Влияние бевацизумаба на фармакокинетику других противоопухолевых препаратов*

Не было зарегистрировано клинически значимого влияния оригинального препарата Авастин® на фармакокинетику сопутствующих препаратов: интерферон альфа-2а, эрлотиниб (и его активный метаболит OSI-420); или химиотерапевтических препаратов: иринотекан (и его активный метаболит SN38), капецитабин, оксалиплатин (определялось по свободному и общему уровню платины) и цисплатин. Достоверных данных о влиянии оригинального препарата Авастин® на фармакокинетику гемцитабина нет.

*Комбинация бевацизумаба*  *и сунитиниба*

При применении оригинального препарата Авастин® (10 мг/кг один раз в 2 недели) в комбинации с сунитинибом (50 мг ежедневно) у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком зарегистрированы случаи развития микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА). МАГА относится к подгруппе гемолитических анемий, которая может проявляться фрагментацией эритроцитов, анемией и тромбоцитопенией. У некоторых пациентов дополнительно отмечаются неврологические нарушения, повышение концентрации креатинина, артериальная гипертензия, включая гипертонический криз. Эти симптомы были обратимы после прекращения терапии бевацизумабом и сунитинибом.

*Комбинация с химиотерапией на основе препаратов платины или таксанов*

Повышение частоты развития тяжелой нейтропении, фебрильной нейтропении или инфекций с или без тяжелой нейтропении (включая случаи с летальным исходом) наблюдались в основном у пациентов, получавших химиотерапию на основе таксанов или препаратов платины для лечения немелкоклеточного рака легкого и метастатического рака молочной железы.

*Лучевая терапия*

При изучении препарата оригинального препарата Авастин® в комбинации с лучевой терапией и химиотерапией (темозоломидом) у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой новых нежелательных явлений, ассоциированных с оригинальным препаратом Авастин®, не зарегистрировано. Безопасность и эффективность оригинального препарата Авастин® в комбинации с лучевой терапией при других показаниях не установлена.

*Моноклональные антитела, специфичные к рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR) человека, в комбинации с химиотерапевтическими режимами, содержащими бевацизумаб*

Исследования взаимодействия не проводились. Не следует применять моноклональные антитела к EGFR для лечения метастатического колоректального рака в комбинации с химиотерапевтическими режимами, содержащими бевацизумаб.

Результаты рандомизированных исследований 3 фазы у пациентов с метастатическим колоректальным раком предполагают, что применение моноклональных антител к EGFR (панитумумаб и цетуксимаб) в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией ассоциируется со снижением показателей выживаемости без прогрессирования и/или общей выживаемости и увеличением токсичности при сравнении с применением только бевацизумаба и химиотерапии.

Препарат RPH-001 фармацевтически несовместим с растворами декстрозы.

**Использование во время беременности и кормления грудью**

Не следует применять RPH-001 при беременности, т.к. препарат является иммуноглобулином класса G1 (immunoglobulin G1, IgG1) и возможна передача от матери к плоду с последующим возможным тератогенным воздействием на развитие плода. Женщины детородного возраста во время лечения RPH-001 и в течение не менее 6 мес. После последнего приема препарата должны использовать надежные методы контрацепции.

Специальных исследований о безопасности применения оригинального препарата Авастин® у женщин во время беременности не проводилось. Доклинические исследования Авастина® на кроликах в дозах в 1–12 раз превышающих рекомендуемую терапевтическую дозу у человека выявили тератогенный эффект на развитие плода во всех тестовых дозах.

Не следует применять RPH-001 при кормлении грудью, т.к. материнский иммуноглобулин класса G (immunoglobulin G, IgG) экскретируется с молоком, и RPH-001 может оказывать неблагоприятное воздействие на рост и развитие ребенка. Кормящие женщины должны прекратить грудное вскармливание во время лечения RPH-001 и не кормить грудью в течение не менее 6 мес. после последнего приема препарата.

Однако специальных исследований о секреции оригинального препарата Авастин® в грудное молоко при кормлении грудью не проводилось.

**Использование у женщин детородного возраста**

При применении препарата RPH-001 повышается риск возникновения приобретенной недостаточности функции яичников. В связи с этим до начала курса лечения препаратом необходимо проинформировать пациенток о потенциальном риске развития недостаточности функции яичников.

Отдаленное влияние препарата RPH-001 на фертильность неизвестно. Поэтому до начала курса лечения RPH-001 необходимо обсуждать с пациентками детородного возраста возможные стратегии сохранения фертильности.

В субисследовании с участием 179 женщин в пременопаузе пациентки рандомизировались в группы, получающие химиотерапию в сочетании с оригинальным препаратом Авастин® или исключительно химиотерапию. Результаты исследования показали, что диагностированная недостаточность функции яичников была значительно выше в группе с Авастин® (34%) по сравнению с контрольной группой (2%). Восстановление нормальной функции яичников после прекращения курса терапии химиотерапии в сочетании с Авастин® отмечалось у 22% (7/32) пациенток, получивших Авастин®.

**Использование у пожилых пациентов**

При назначении препарата RPH-001 пациентам старше 65 лет существует повышенный риск возникновения артериальной тромбоэмболии (включая развитие инсульта, транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда), лейкопении 3–4 степени тяжести и тромбоцитопении, а также нейтропении, диареи, тошноты, головной боли и астении.

Повышения частоты развития других побочных реакций, связанных с применением препарата RPH-001 (перфорации ЖКТ, осложнений, связанных с заживлением ран, артериальной гипертензией, протеинурией, застойной сердечной недостаточности и кровотечений), у пожилых пациентов не ожидается.

**Передозировка**

В случае передозировки препаратом RPH-001 возможно усиление побочных явлений. Специфического антидота нет. Лечение симптоматическое.

При назначении оригинального препарата Авастин® проводилось исследование с применением препарата в максимальной дозе 20 мг/кг каждые 2 недели внутривенно. У 9 из 16 пациентом отмечалось развитие головной боль тяжелой степени тяжести.

**Побочные эффекты**

С учетом сходства воспроизведенного препарата RPH-001 с оригинальным препаратом Авастин®, ожидается также сходство их побочных эффектов.

Потенциальные серьезные побочные эффекты препарата RPH-001 могут включать: перфорации ЖКТ, осложнения заживления ран, кровотечения, свищи внутренних органов, артериальную тромбоэмболию, гипертензивные кризы, СЗОЭ, протеинурию, недостаточность функции яичников.

Ожидаемые, наиболее частые побочные эффекты препарата RPH-001, будут схожи с побочными эффектами, наблюдаемым в клинических исследованиях препарата Авастин® у > 10% пациентов, и могут быть представлены: фебрильной нейтропенией, нейтропенией, лейкопенией, тромбоцитопенией, анорексией, гипомагниемией, гипонатриемией, переиферической сенсорной нейропатией, дизартрией, головными болями, дисгевзией, повышенным слезоотделением, расстройствами зрения, повышением артериального давления, венозными тромбоэмболиями, одышкой, насморком, кашлем, носовыми кровотечениями, ректальными кровотечениями, стоматитом, запорами, диареей, тошнотой, рвотой, болями в животе, нарушением заживления ран, эксфолиативным дерматитом, сухостью кожи, обесцвечиванием кожи, артралгией, миалгией, протеинурией, нарушением функции яичников, астенией, общим недомоганием, повышением температуры, болями, воспалением слизистых, снижением веса. Общая частота случаев отмены препарата Авастин® в связи с развитием побочных эффектов составила 8,4–21,0%.

Ниже представлены побочные реакции всех степеней тяжести по оценочной шкале общих критериев токсичности Национального института исследования рака (National Cancer Institute Common toxicity Criteria, NCI-CTC), встречающиеся у пациентов, получавших только оригинальный препарат Авастин® или комбинированное лечение с химиотерапией по всем показаниям. Для описания частоты побочных реакций используются следующие категории: очень часто (≥ 10%), часто (> 1%–<10%), нечасто (≥ 0,1% – < 1,0%), редко (≥ 0,01% – <0,10%) и очень редко (< 0,01%).

Нежелательные реакции отнесены к определенной категории в соответствии с наибольшей частотой возникновения.

*Со стороны сердца:*

*часто:* застойная сердечная недостаточность, суправентрикулярная тахикардия.

*Со стороны сосудов:*

*очень часто:* повышение артериального давления, венозная тромбоэмболия;

*часто:* артериальная тромбоэмболия (включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторную ишемическую атаку и другие артериальные эмболии); тромбоз глубоких вен, кровотечение;

*частота неизвестна:* почечная тромботическая микроангиопатия.

*Со стороны крови и лимфатической системы:*

*очень часто:* лейкопения, нейтропения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения;

*часто:* анемия, лимфопения.

*Со стороны ЖКТ:*

*очень часто:* диарея, тошнота, рвота, запор, ректальное кровотечение, стоматит, боли в животе;

*часто:* перфорация ЖКТ, непроходимость кишечника, ректо-вагинальные свищи, гастроинтестинальные расстройства, боль в прямой кишке;

*частота неизвестна:* язвы ЖКТ.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

*очень часто:* ринит, одышка, носовое кровотечение, кашель;

*часто:* легочная тромбоэмболия, легочное кровотечение/кровохарканье, дисфония, гипоксия;

*частота неизвестна:* легочная гипертензия, перфорация носовой перегородки.

*Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:*

*очень часто:* сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение заживления ран, изменение цвета кожи;

*часто:* ладонно-подошвенный синдром.

*Со стороны нервной системы:*

*очень часто:* периферическая сенсорная нейропатия, извращение вкуса (дисгевзия), головная боль, дизартрия;

*часто:* инсульт, синкопе, сонливость;

*редко:* СЗОЭ;

*очень редко:* гипертензивная энцефалопатия.

*Со стороны органа зрения:*

*очень часто:* нарушение зрительной функции, повышенное слезотечение.

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*

*очень часто:* артралгия, миалгия;

*часто:* мышечная слабость, свищи, боль в спине;

*частота неизвестна:* остеонекроз нижней челюсти, немандибулярный остеонекроз.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:*

*очень часто:* протеинурия;

*Со стороны половых органов и молочной железы:*

*очень часто:* недостаточность функции яичников (аменорея продолжительностью 3 мес. и более (концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ≥ 30мМЕ/мл при отрицательном тесте на беременность с определением бета хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ) в сыворотке);

*часто:* боль в тазу.

*Инфекционные и паразитарные заболевания:*

*часто:* сепсис, абсцесс, целлюлит, инфекции, инфекции мочевыводящих путей;

*редко:* некротизирующий фасциит.

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

*часто:* гиперчувствительность, реакции на введение препарата.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:*

*очень часто:* анорексия, гипомагниемия, гипонатриемия;

*часто:* дегидратация.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

*частота неизвестна:* перфорация желчного пузыря.

*Врожденные, наследственные и генетические нарушения:*

*частота неизвестна:* нарушения развития плода.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:*

*очень часто:* астения, общее недомогание, повышение температуры, боль в месте введения препарата, воспаление слизистой;

*часто:* летаргия.

*Лабораторные и инструментальные данные:*

*Очень часто:* снижение веса.

*Нарушения со стороны лабораторных показателей 3 и 4 степени тяжести, наблюдавшиеся у пациентов, получавших Авастин® на фоне или без химиотерапии:*

гипергликемия, снижение уровня гемоглобина, гипокалиемия, гипонатриемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, протеинурия, увеличение протромбинового времени.

***Побочные эффекты, отмеченные в постмаркетинговых наблюдениях с применением оригинального препарата Авастин®***

*Общие расстройства:*

полисерозит.

*Co стороны нервной системы:*

*очень редко:* гипертензивная энцефалопатия, в некоторых случаях с летальным исходом;

*редко:* синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии, включающий эпилептический припадок, головную боль, психические нарушения, нарушение зрения, поражение зрительных центров коры головного мозга, артериальную гипертензию.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:*

легочная гипертензия (частота возникновения неизвестна), окклюзия мезентериальных вен.

*Со стороны почек:*

почечная тромботическая микроангиопатия, клинически проявляющаяся протеинурией (частота возникновения неизвестна).

*Со стороны органов дыхания:*

*часто:* дисфония; перфорация носовой перегородки.

*Со стороны ЖКТ:*

язвы ЖКТ, некроз кишечника, изъязвление анастомоза.

Со стороны репродуктивной системы:

Недостаточность функции яичников.

*Со стороны костно-мышечной системы:*

Остеонекроз нижней челюсти.

*Со стороны органа зрения* *(при неодобренном применении - интравитреальном введении для терапии различных поражений глаз):*

безвозвратная потеря зрения, эндофтальмит (инфекционный и стерильный), внутриглазное воспаление, отслоение сетчатки, повышенное внутриглазное давление, геморрагии, включая конъюнктивальное кровоизлияние, кровоизлияние в стекловидное тело и кровоизлияние в сетчатку, плавающие помутнения стекловидного тела, гиперемия глаз, боль и дискомфорт в глазах.

*Со стороны системы кроветворения:*

панцитопения.

*Со стороны гепатобилиарной системы:*

перфорация желчного пузыря.

*Инфекции:*

некротизирующий фасциит, как правило, развивающийся как осложнение при заживлении ран, перфорации ЖКТ или формирование фистул.

*Системные поражения (при неодобренном применении - интравитреальном введении для терапии различных поражений глаз):*

артериальные тромбоэмболические осложнения, гипертензия, перфорации ЖКТ, геморрагии.

**Условия хранения**

Флаконы с препаратом RPH-001 должны храниться при температуре 2−8°C в защищенном от света месте в оригинальной картонной упаковке. Срок годности 2 г. Срок годности будет определяться для каждой наработанной серии в соответствии с актуальными данными по стабильности. Запрещено замораживать или встряхивать концентрат и раствор препарата RPH-001.

### Препарат сравнения: Авастин®

**Регистрационный номер**

ЛС-000533

**Торговое наименование**

Авастин®

**Международное непатентованное название**

Бевацизумаб

**Лекарственная форма**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Состав**

1 флакон содержит:

*активное вещество:* бевацизумаб - 100 мг (концентрация во флаконе 100 мг/4 мл)/ 400 мг (концентрация во флаконе 400 мг/16 мл);

*вспомогательные вещества:* а,а-трегалозы дигидрат - 240.0/960.0 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат - 23.2/92,8 мг, натрия гидрофосфат безводный - 4,8/19.2 мг, полисорбат 20 – 1,6/6,4 мг, вода для инъекций до 4,0/16,0 мл.

**Описание**

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная или слегка коричневатого цвета жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевое средство, антитела моноклональные.

Код АТХ [L01XC07]

**Фармакологическое действие**

***Фармакодинамика***

Препарат Авастин® (бевацизумаб) - гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor - VEGF) и нейтрализует его. Препарат Авастин® ингибирует связывание фактора роста эндотелия сосудов с его рецепторами 1 и 2 типа (Flt-1, KDR) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли.

Бевацизумаб содержит полностью человеческие каркасные участки с определяющими комплементарность участками гиперхимерного антитела мыши, которые связываются с VEGF. Бевацизумаб получают по технологии рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в системе для экспрессии, представленной клетками яичников китайского хомячка. Бевацизумаб состоит из 214 аминокислот и имеет молекулярный вес около 149000 дальтон.

Введение бевацизумаба приводит к подавлению метастатического прогрессирования заболевания и снижению микрососудистой проницаемости при различных опухолях человека, включая рак ободочной кишки, молочной железы, поджелудочной железы и предстательной железы.

*Доклинические данные по безопасности*

Канцерогенный и мутагенный потенциал препарата Авастин® не изучался.

При введении животным препарата Авастин® наблюдалось эмбриотоксическое и тератогенное действие.

У активно растущих животных с открытыми зонами роста применение препарата Авастин® ассоциировалось с дисплазией хрящевой пластины.

***Фармакокинетика***

Изучалась фармакокинетика препарата Авастин® после внутривенного введения (в/в) в различных дозах (0.1-10 мг/кг каждую неделю; 3-20 мг/кг каждые 2 или 3 недели; 5 мг/кг каждые 2 недели или 15 мг/кг каждые 3 недели) у пациентов с различными солидными опухолями.

Фармакокинетика бевацизумаба, как и других антител, описывается двухкамерной моделью. Распределение препарата Авастин® характеризуется низким клиренсом, низким объемом распределения в центральной камере (Vc) и длительным периодом полувыведения, что позволяет добиться поддержания необходимой терапевтической концентрации препарата в плазме при введении 1 раз в 2-3 недели.

Клиренс бевацизумаба не зависит от возраста пациента.

По данным популяционного фармакокинетического мета-анализа значимого различия фармакокинетики бевацизумаба в зависимости от расы при включении в анализ массы тела или в зависимости от возраста не отмечалось (корреляция между клиренсом креатинина и возрастом пациента отсутствует [медиана возраста - 59 лет, а 5-й и 95-й процентили - 37 и 76 лет]).

Клиренс бевацизумаба на 30% выше у пациентов с низким уровнем альбумина и на 7% выше у пациентов с большой опухолевой массой по сравнению с пациентами со средними значениями альбумина и опухолевой массы.

*Распределение*

V составляет 2,73 л и 3,28 л у женщин и мужчин, соответственно, что соответствует объему распределения иммуноглобулинов класса G (IgG) и других моноклональных антител. Объем распределения в периферической камере (Ур) составляет 1,69 л и 2,35 л у женщин и мужчин, соответственно, при назначении бевацизумаба с другими противоопухолевыми препаратами. После коррекции дозы с учетом массы тела у мужчин Vc на 20% больше, чем у женщин.

*Метаболизм*

После однократного в/в введения 1251-бевацизумаба его метаболические характеристики аналогичны характеристикам природной IgG молекулы, которая не связывается с VEGF. Метаболизм и выведение бевацизумаба соответствует метаболизму и выведению эндогенного IgG, т. е. в основном осуществляется путем протеолитического катаболизма во всех клетках организма, включая эндотелиальные клетки, а не через почки и печень. Связывание IgG с неонатальными рецепторами к кристаллизирующему фрагменту IgG (FcRn-рецепторами) защищает его от клеточного метаболизма и обеспечивает длительный период полувыведения.

*Выведение*

Фармакокинетика бевацизумаба в диапазоне доз от 1,5 до 10 мг/кг в неделю имеет линейный характер.

Клиренс бевацизумаба составляет 0.188 л/сутки у женщин и 0.220 л/сутки у мужчин. После коррекции дозы с учетом массы тела у мужчин клиренс бевацизумаба на 17% больше, чем у женщин. Согласно двухкамерной модели период полувыведения для женщин составляет 18 дней, а для мужчин - 20 дней.

***Фармакокинетика у особых групп пациентов***

*Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

Не выявлено значимого различия фармакокинетики бевацизумаба в зависимости от возраста.

*Дети и подростки*

Фармакокинетику бевацизумаба оценивали у пациентов в клинических исследованиях 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.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась, т. к. почки не являются основными органами метаболизма и выведения бевацизумаба.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась, т. к. печень не является основным органом метаболизма и выведения бевацизумаба.

**Показания**

*Метастатический колоректальный рак*:

* в комбинации с химиотерапией на основе производных фторпиримидина.

*Местно рецидивирующий или метастатический рак молочной железы:*

* в качестве первой линии терапии в комбинации с паклитакселом.

*Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого:*

* в качестве первой линии терапии дополнительно к химиотерапии на основе препаратов платины;
* в качестве первой линии терапии при распространенном неоперабельном, метастатическом или рецидивирующем неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого с активирующими мутациями в гене EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) в комбинации с эрлотинибом.

*Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак:*

* в качестве первой линии терапии в комбинации с интерфероном альфа-2а*. Глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)):*
* в комбинации с лучевой терапией и темозоломидом у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой;
* в монотерапии или в комбинации с иринотеканом при рецидиве глиобластомы или прогрессировании заболевания.

*Эпителиальный рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины:*

* в качестве первой линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом при распространенном (IIIB, IIIC и IV стадии по классификации Международной федерации акушеров-гинекологов (Federation of Gynecology and Obstetrics) эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины;
* в комбинации с карбоплатином и гемцитабином или с карбоплатином и паклитакселом при рецидивирующем, чувствительном к препаратам платины эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины у пациентов, ранее не получавших терапию бевацизумабом или другими ингибиторами VEGF;
* в комбинации с паклитакселом, или топотеканом, или пегилированным липосомальным доксорубицином при рецидивирующем, резистентном к препаратам платины эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины у пациентов, получивших ранее не более двух режимов химиотерапии.

*Персистирующий, рецидивирующий или метастатический рак шейки матки:*

* в комбинации с паклитакселом и цисплатином или паклитакселом и топотеканом.

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к бевацизумабу или к любому другому компоненту препарата, препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или к другим рекомбинантным человеческим или приближенным к человеческим антителам. Беременность и период кормления грудью.

Детский возраст до 18 лет, почечная и печеночная недостаточность (эффективность и безопасность применения не установлены).

**С осторожностью**

При артериальной тромбоэмболии в анамнезе; сахарном диабете; возрасте старше 65 лет; врожденном геморрагическом диатезе и приобретенной коагулопатии; при приеме антикоагулянтов для лечения тромбоэмболии до начала терапии препаратом Авастин®; клинически значимом сердечно-сосудистом заболевании (ишемическая болезнь сердца или хроническая сердечная недостаточность в анамнезе); артериальной гипертензии; венозной тромбоэмболии; заживлении ран; кровотечении/кровохарканьи; желудочно­кишечной перфорации в анамнезе; синдроме задней обратимой энцефалопатии; нейтропении; протеинурии.

**Способ применения и дозы**

***Препарат Авастин® вводят только внутривенно капельно; вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!***

Препарат Авастин® не предназначен для интравитреального введения.

Препарат Авастин® фармацевтически несовместим с растворами декстрозы.

Необходимое количество препарата Авастин® разводят до требуемого объема 0,9% раствором натрия хлорида с соблюдением правил асептики. Концентрация бевацизумаба в приготовленном растворе должна находиться в пределах 1,4-16,5 мг/мл.

Начальную дозу препарата вводят в течение 90 минут в виде внутривенной инфузии. Если первая инфузия хорошо переносится, то вторую инфузию можно проводить в течение 60 минут. Если инфузия в течение 60 минут хорошо переносится, то все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут.

Не рекомендуется снижать дозу бевацизумаба из-за нежелательных явлений. В случае необходимости, лечение препаратом Авастин® следует полностью или временно прекратить.

***Стандартный режим дозирования***

*Метастатический колоректальный рак*

*В качестве первой линии терапии :* 5 мг / кг один раз в 2 недели или 7,5 мг / кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

Рекомендуется проводить терапию препаратом Авастин® до появления признаков прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности.

*В качестве второй линии терапии:* пациенты, ранее получавшие терапию препаратом Авастин®, после первого прогрессирования заболевания могут продолжить лечение препаратом Авастин® при условии изменения режима химиотерапии:

- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии , включавшей препарат Авастин®: 5 мг/кг один раз в 2 недели или 7,5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно;

- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии , не включавшей препарат Авастин®: 10 мг/кг один раз в 2 недели или 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

*Местно рецидивирующий или метастатический рак молочной железы (РМЖ)*

10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

*Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого*

* *Первая линия терапии немелкоклеточного рака легкого в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины*

Препарат Авастин® назначается дополнительно к химиотерапии на основе препаратов платины (максимальная продолжительность химиотерапии 6 циклов), далее введение препарата Авастин® продолжается в виде монотерапии. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

*Рекомендуемые дозы*:

- 7,5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к химиотерапии на основе цисплатина;

- 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к химиотерапии на основе карбоплатина.

* *Первая линия терапии немелкоклеточного рака легкого с активирующими мутациями в гене EGFR в комбинации с эрлотинибом*

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к терапии эрлотинибом.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

Информацию о выборе пациентов и дозах см. в полной инструкции по медицинскому применению на эрлотиниб.

*Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак*

10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

*Глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации ВОЗ)*

*При впервые диагностированном заболевании:* 10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с лучевой терапией и темозоломидом, в течение 6 недель. После 4-недельного перерыва введение препарата Авастин® возобновляют в дозе 10 мг/кг один раз в 2 недели в комбинации с темозоломидом. Темозоломид назначают 4­недельными циклами, продолжительность терапии темозоломидом - до 6 циклов. Далее введение препарата Авастин® продолжается в виде монотерапии в дозе 15 мг/кг один раз в 3 недели.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

*При рецидивирующем заболевании:* 10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

*Эпителиальный рак яичника, маточной трубы- и первичный рак брюшины*

*В качестве первой линии терапии:* 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к карбоплатину и паклитакселу (максимальная продолжительность химиотерапии 6 циклов), далее введение препарата Авастин® продолжается в виде монотерапии. Общая продолжительность терапии препаратом Авастин® - 15 месяцев. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

*При рецидивирующем заболевании:*

* *чувствительном к препаратам платины:*

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом (6-8 циклов); далее введение препарата Авастин® продолжается в виде монотерапии

или

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с карбоплатином и гемцитабином (6-10 циклов), далее введение препарата Авастин® продолжается в виде монотерапии.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

* *резистентном к препаратам платины:*

10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с одним из следующих препаратов: паклитакселом, топотеканом (при «еженедельном» режиме введения топотекана - то есть в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 недели) или пегилированным липосомальным доксорубицином

или

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с топотеканом, применяемым ежедневно в течение 5 последовательных дней каждые 3 недели. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

*Персистирующий, рецидивирующий или метастатический рак шейки матки*

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с химиотерапевтическими режимами: паклитаксел и цисплатин или паклитаксел и топотекан.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

***Режим дозирования у особых групп пациентов***

*Дети и подростки*

Препарат Авастин® противопоказан детям до 18 лет. Безопасность и эффективность препарата Авастин® у пациентов до 18 лет не установлена.

Добавление препарата Авастин® к стандартной терапии в клинических исследованиях не показало клинической пользы у пациентов детского возраста с глиомой высокой степени злокачественности и у пациентов детского возраста с метастатической рабдомиосаркомой или нерабдомиосаркомной саркомой мягких тканей.

В публикациях описаны наблюдавшиеся у получавших препарат Авастин® пациентов в возрасте до 18 лет случаи остеонекроза различной локализации кроме остеонекроза челюсти.

*Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

Коррекции дозы у пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

***Инструкции по применению, обращению и уничтожению***

Перед применением раствор необходимо осмотреть на предмет механических включений и изменения цвета.

Препарат Авастин® не содержит противомикробного консерванта, поэтому необходимо обеспечивать стерильность приготовленного раствора и использовать его немедленно. Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения приготовленного раствора являются ответственностью пользователя. Хранить приготовленный раствор можно не более 24 часов при температуре от +2°С до +8°С, если разведение проводят в контролируемых и валидированных асептических условиях. Химическая и физическая стабильность приготовленного раствора сохраняются в течение 48 часов при температуре от +2°С до +30°С в 0.9% растворе натрия хлорида. Неиспользованный препарат, оставшийся во флаконе, уничтожают, так как он не содержит консервантов.

**Побочное действие**

Наиболее серьезные побочные действия: перфорации желудочно-кишечного тракта, кровоизлияния, включая легочные кровотечения/кровохарканье (чаще встречаются у пациентов с немелкоклеточным раком легкого), артериальная тромбоэмболия.

У пациентов, получавших препарат Авастин®, наиболее часто наблюдались: повышение артериального давления, повышенная утомляемость или астения, диарея и боль в животе. Повышение артериального давления и развитие протеинурии, вероятно, имеет дозозависимый характер.

Ниже представлены побочные реакции всех степеней тяжести по классификации *Национального института рака (NCI-CTC)*, встречавшиеся у пациентов, получавших препарат Авастин® в комбинации с различными химиотерапевтическими режимами по всем показаниям**.** Для описания частоты побочных реакций используются следующие категории: очень часто (>10%), часто (>1% - <10%), нечасто (> 0,1% - <1%), редко (> 0,01% - <0,1%) и очень редко (<0,01%).

Нежелательные реакции отнесены к определенной категории в соответствии с наибольшей частотой возникновения. В рамках одной категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности. Некоторые из перечисленных нежелательных реакций часто наблюдаются при химиотерапии, однако Авастин® в комбинации с химиотерапевтическими препаратами может усиливать проявления этих реакций. Примеры включают ладонно-подошвенный синдром при терапии капецитабином или пегилированным липосомальным доксорубицином, периферическую сенсорную нейропатию при терапии паклитакселом или оксалиплатином, поражение ногтей или алопецию при терапии паклитакселом, паронихию при терапии эрлотинибом. *Со стороны системы кроветворения:* очень часто - фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; часто - анемия, лимфоцитопения. *Со стороны нервной системы:* очень часто - периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, головная боль, дизартрия; часто *-* инсульт, синкопе, сонливость.

*Со стороны органа зрения:* очень часто *-* нарушение зрения, повышенное слезотечение. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* очень часто - повышение артериального давления; часто - хроническая сердечная недостаточность, суправентрикулярная тахикардия, артериальная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен, кровотечение, в том числе легочное, внутричерепное, со стороны слизистой оболочки и кожи, ЖКТ и из опухоли.

*Со стороны органов Дыхания:* очень часто - одышка, носовое кровотечение, ринит, кашель; часто - тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), гипоксия.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто - анорексия, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор, стоматит, ректальное кровотечение; часто - перфорация желудочно-кишечного тракта, непроходимость кишечника, в том числе обтурационная, свищи между влагалищем и прямой кишкой (наиболее часто встречающийся вариант свищей между влагалищем и ЖКТ), гастроинтестинальные расстройства, боль в прямой кишке.

*Со стороны репродуктивной системы:* очень часто - недостаточность функции яичников (аменорея продолжительностью 3 мес. и более (концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) >30 мМЕ/мл при отрицательном тесте на беременность c определением бета хорионического гонадотропина человека ф-ХГЧ) в сыворотке)); часто - боль в малом тазу.

*Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* очень часто - эксфолиативный дерматит, сухость кожи, изменение цвета кожи; часто - ладонно-подошвенный синдром.

*Со стороны костно-мышечной системы:* очень часто - артралгия; часто - мышечная слабость, миалгия, боль в спине.

*Со стороны мочевыделительной системы:* очень часто - протеинурия; часто - инфекция мочевыводящих путей.

*Местные реакции:* очень часто - боли, в том числе в месте введения препарата.

*Прочие:* очень часто - астения, повышенная утомляемость, пирексия, воспаление слизистых оболочек различной локализации, снижение массы тела, паронихия; часто - летаргия, заторможенность, сепсис, абсцесс, целлюлит, присоединение вторичных инфекций, дегидратация.

*Нарушения со стороны лабораторных показателей:* очень часто - гипомагниемия, гипонатриемия; часто - гипонатриемия 3-5 степени по NCI-CTC AE. Отмечались гипергликемия, гипокалиемия, увеличение протромбинового времени, увеличение международного нормализованного отношения (МНО).

***Пострегистрационное наблюдение***

*Врожденные, наследственные и генетические нарушения:* случаи аномалий развития плода наблюдались у женщин, получавших бевацизумаб в монотерапии или в комбинации с известными эмбриотоксичными химиотерапевтическими препаратами.

*Со стороны нервной системы:* гипертензивная энцефалопатия (очень редко); синдром задней обратимой энцефалопатии (редко).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* тромботическая микроангиопатия почек, клинически проявляющаяся протеинурией (частота возникновения неизвестна).

*Со стороны органов дыхания:* перфорация носовой перегородки (частота возникновения неизвестна), легочная гипертензия (частота возникновения неизвестна), дисфония (часто).

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* гастроинтестинальная язва (частота возникновения неизвестна).

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* перфорация желчного пузыря (частота возникновения неизвестна).

*Аллергические и инфузионные реакции:* реакции гиперчувствительности, инфузионные реакции (частота возникновения неизвестна); со следующими возможными одновременными проявлениями: одышка/затруднение дыхания, «приливы»/покраснение/сыпь, снижение или повышение артериального давления, снижение насыщения кислородом, боль в груди, озноб и тошнота/рвота.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* остеонекроз челюсти (в основном у пациентов, получавших сопутствующую терапию бисфосфонатами или получавших терапию бисфосфонатами ранее). У детей, получавших препарат Авастин®, были отмечены случаи остеонекроза другой локализации (случаи остеонекроза, наблюдавшиеся у детей в рамках клинических исследований, не спонсируемых компанией, были выявлены при пострегистрационном наблюдении и добавлены в раздел о пострегистрационном наблюдении, хотя в опубликованных данных не было информации ни о степени тяжести по критериям CTC (общие критерии токсичности), ни о частоте сообщений).

*Прочие*: некротизирующий фасциит, как правило, на фоне нарушения заживления ран, перфорации желудочно-кишечного тракта или образования фистулы (редко).

**Передозировка**

При назначении бевацизумаба в максимальной дозе 20 мг/кг каждые 2 недели внутривенно у нескольких пациентов отмечена головная боль (мигрень) тяжелой степени тяжести.

При передозировке возможно усиление вышеперечисленных дозозависимых побочных явлений. Специфического антидота нет. Лечение симптоматическое.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

***Влияние противоопухолевых препаратов на фармакокинетику препарата Авастин®***

Не было зарегистрировано клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата Авастин® при совместном с химиотерапией применении. Не обнаружено статистически или клинически значимых различий клиренса препарата Авастин® у пациентов, получавших монотерапию, и у пациентов, получавших препарат Авастин® в комбинации с интерфероном альфа-2а, эрлотинибом или химиотерапевтическими препаратами (ИФЛ, ФУ/ЛВ, карбоплатин/паклитаксел, капецитабин, доксорубицин или цисплатин/гемцитабин).

***Влияние препарата Авастин® на фармакокинетику Других противоопухолевых препаратов***

Не было зарегистрировано клинически значимого влияния препарата Авастин® на фармакокинетику сопутствующих препаратов: интерферон альфа-2а, эрлотиниб (и его активный метаболит OSI-420); или химиотерапевтических препаратов: иринотекан (и его активный метаболит SN38), капецитабин, оксалиплатин (определялось по свободному и общему уровню платины) и цисплатин. Достоверных данных о влиянии препарата Авастин® на фармакокинетику гемцитабина нет.

***Комбинация препарата Авастин® и сунитиниба***

При применении препарата Авастин® (10 мг/кг один раз в 2 недели) в комбинации с сунитинибом (50 мг ежедневно) у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком зарегистрированы случаи развития микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА). МАГА относится к подгруппе гемолитических анемий, которая может проявляться фрагментацией эритроцитов, анемией и тромбоцитопенией. У некоторых пациентов дополнительно отмечаются неврологические нарушения, повышение концентрации креатинина, артериальная гипертензия, включая гипертонический криз. Эти симптомы были обратимы после прекращения терапии бевацизумабом и сунитинибом.

***Комбинация с химиотерапией на основе препаратов платины или таксанов***

Повышение частоты развития тяжелой нейтропении, фебрильной нейтропении или инфекций с или без тяжелой нейтропении (включая случаи с летальным исходом) наблюдались в основном у пациентов, получавших химиотерапию на основе таксанов или препаратов платины для лечения немелкоклеточного рака легкого и метастатического рака молочной железы.

***Лучевая терапия***

При изучении препарата Авастин® в комбинации с лучевой терапией и химиотерапией (темозоломидом) у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой новых нежелательных явлений, ассоциированных с препаратом Авастин®, не зарегистрировано. Безопасность и эффективность препарата Авастин® в комбинации с лучевой терапией при других показаниях не установлена.

***Моноклональные антитела, специфичные к рецепторам эпиДермального фактора роста (EGFR) человека, в комбинации с химиотерапевтическими режимами, содержащими бевацизумаб***

Исследования взаимодействия не проводились. Не следует применять моноклональные антитела к EGFR для лечения метастатического колоректального рака в комбинации с химиотерапевтическими режимами, содержащими бевацизумаб.

Результаты рандомизированных исследований 3 фазы у пациентов с метастатическим колоректальным раком предполагают, что применение моноклональных антител к EGFR (панитумумаб и цетуксимаб) в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией ассоциируется со снижением показателей выживаемости без прогрессирования и/или общей выживаемости и увеличением токсичности при сравнении с применением только бевацизумаба и химиотерапии.

Препарат Авастин® фармацевтически несовместим с растворами декстрозы.

**Особые указания**

В медицинской документации больного следует указывать торговое наименование препарата (Авастин®) и номер серии. Замена препарата на какой-либо другой биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом. Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Авастин®.

Лечение препаратом Авастин® можно проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

***Перфорации и свищи желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)***

У пациентов, получающих препарат Авастин®, существует повышенный риск развития *перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и желчного пузыря*. Наблюдались тяжелые случаи перфорации ЖКТ, в том числе и фатальные (у 0.2%-1% всех пациентов, получавших препарат Авастин®).

При изучении применения препарата Авастин® у пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки случаи перфорации ЖКТ (всех степеней тяжести) наблюдались у 3.2% пациентов, всем этим пациентам ранее проводилась лучевая терапия органов малого таза.

Клиническая картина перфораций ЖКТ отличалась по тяжести и варьировала в зависимости от признаков свободного газа при рентгенографии брюшной полости, которые исчезали без лечения, до перфораций с абсцессом брюшной полости и летальным исходом. В некоторых случаях имело место исходное внутрибрюшинное воспаление в результате язвенной болезни желудка, некроза опухоли, дивертикулита или колита, ассоциированного с химиотерапией. Связь между развитием внутрибрюшинного воспаления и перфораций ЖКТ и терапией препаратом Авастин® не установлена. При развитии перфорации ЖКТ лечение препаратом Авастин® следует прекратить.

***Свищи ЖКТ* (всех степеней тяжести)**

У пациентов с метастатическим колоректальным раком и раком яичника возникали у 2% пациентов, реже при других локализациях опухоли.

Пациенты, получавшие терапию препаратом Авастин® для лечения персистирующего, рецидивирующего или метастатического рака шейки матки, могут иметь повышенный риск образования свищей между влагалищем и любым отделом ЖКТ (желудочно- кишечно-влагалищные свищи).

При изучении применения препарата Авастин® у пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки частота образования желудочно-кишечно-влагалищных свищей составила 8.3%, во всех случаях ранее проводилась лучевая терапия органов малого таза. У пациентов, имеющих желудочно- кишечно-влагалищный свищ, может также иметь место кишечная непроходимость и может потребоваться необходимость хирургического вмешательства, в том числе наложение стомы.

***Свищи других локализаций (кроме отделов ЖКТ)***

Пациенты могут иметь повышенный риск развития свищей во время терапии препаратом Авастин®.

При терапии препаратом Авастин® зарегистрированы серьезные случаи образования свищей, включая случаи с летальным исходом.

При изучении препарата Авастин® у пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки случаи образования свищей негастроинтестинальной локализации (влагалищных, мочепузырных или женских половых путей) наблюдались у 1.8% пациентов, получавших Авастин®.

Нечасто (>0,1% - <1%) регистрировались случаи образования свищей других локализаций (бронхоплевральные, билиарные).

Образование свищей чаще наблюдается в первые 6 месяцев терапии препаратом Авастин®, но может возникать как через 1 неделю, так и через 1 год и позже после начала терапии.

При возникновении трахео-эзофагеального свища или свища любой локализации 4 степени тяжести терапию препаратом Авастин® следует отменить. Существуют ограниченные сведения о продолжении использования препарата Авастин® у пациентов со свищами других локализаций. При возникновении внутреннего свища, не проникающего в ЖКТ, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Авастин®.

***Кровотечения***

У пациентов, получающих препарат Авастин®, повышен риск возникновения кровотечений, особенно кровотечений из опухоли. Препарат Авастин® следует отменить при возникновении кровотечения 3 или 4 степени тяжести по классификации NCI-CTC. Общая частота возникновения кровотечений 3-5 степени тяжести при применении препарата Авастин® по всем показаниям составляет 0,4%-6,9%. Чаще всего наблюдались кровотечения из опухоли или небольшие кровотечения со стороны слизистой оболочки и кожи (например, носовое кровотечение).

Чаще всего наблюдались носовые кровотечения 1 степени тяжести по классификации NCI-CTC, длившиеся менее 5 минут, разрешившиеся без медицинского вмешательства и не требовавшие изменения режима дозирования препарата Авастин®. Частота небольших кровотечений со стороны слизистой оболочки и кожи зависит от дозы препарата. Реже возникали небольшая кровоточивость десен или вагинальные кровотечения.

Обильные или массивные легочные кровотечения/кровохарканье наблюдались в основном при немелкоклеточном раке легкого.

Возможными факторами риска развития легочных кровотечений/кровохарканья являются: определенно установленный плоскоклеточный гистологический тип опухоли, прием противоревматических/противовоспалительных препаратов, антикоагулянтов, предшествующая лучевая терапия, терапия препаратом Авастин®, атеросклероз, центральное расположение опухоли, образование каверны до или во время лечения. При этом развитие кровотечений статистически достоверно связано только с наличием опухоли плоскоклеточного гистологического типа, а также с терапией препаратом Авастин®.

У пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получающих препарат Авастин®, существует повышенный риск образования серьезных легочных кровотечений/кровохарканья, в некоторых случаях с фатальным исходом. Пациенты, недавно имевшие кровотечение/кровохарканье (более 2,5 мл крови), не должны получать препарат Авастин®.

У пациентов с колоректальным раком возможны кровотечения ЖКТ, связанные с опухолью, в том числе ректальное кровотечение и мелена.

Редко наблюдались кровотечения, в том числе внутричерепные кровоизлияния, у пациентов с метастатическим поражением центральной нервной системы (ЦНС) или с глиобластомой.

Необходимо проводить мониторинг симптомов внутричерепных кровоизлияний, в случае их возникновения отменить терапию препаратом Авастин®.

У пациентов с врожденным геморрагическим диатезом, приобретенной коагулопатией или получавших полную дозу антикоагулянтов по поводу тромбоэмболии, перед назначением препарата Авастин® следует соблюдать осторожность ввиду отсутствия информации о профиле безопасности препарата у таких пациентов. Не наблюдалось повышения частоты развития кровотечения 3 степени тяжести и выше у пациентов, получавших препарат Авастин® и варфарин.

***Нарушения со стороны органа зрения***

Сообщались отдельные случаи, а также серии случаев серьезных нежелательных явлений со стороны органа зрения (включая инфекционный эндофтальмит и другие воспалительные заболевания) после незарегистрированного интравитреального введения препарата Авастин®. Некоторые из этих явлений привели к потере остроты зрения различной степени тяжести, включая стойкую слепоту. Препарат Авастин® не предназначен для интравитреального введения.

***Артериальная гипертензия***

При изучении применения препарата Авастин®, за исключением пациентов, получавших препарат Авастин® в комбинации с эрлотинибом в качестве первой линии терапии неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого с активирующими мутациями в гене EGFR, общая частота возникновения артериальной гипертензии всех степеней тяжести варьировалась (до 42,1%). Общая частота артериальной гипертензии 3-4 степени тяжести по классификации NCI-CTC составила 0,4%-17,9%; 4 степени тяжести (гипертонический криз) наблюдалась у 1% пациентов.

У пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с эрлотинибом в качестве первой линии терапии неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого с активирующими мутациями в гене EGFR, артериальная гипертензия всех степеней тяжести наблюдалась с частотой 77,3%; артериальная гипертензия 3-й степени тяжести наблюдалась у 60,0% пациентов; явлений артериальной гипертензии 4-й или 5-й степени тяжести отмечено не было.

Клинические данные по безопасности позволяют предположить, что частота случаев повышения артериального давления (АД), вероятно, зависит от дозы бевацизумаба.

Препарат Авастин® может быть назначен только больным с предварительно компенсированной артериальной гипертензией с дальнейшим контролем АД. Информация о влиянии препарата Авастин ® у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией на момент начала терапии отсутствует. У пациентов с артериальной гипертензией, требующей лекарственной терапии, рекомендуется временно прекратить терапию препаратом Авастин® до достижения нормализации АД.

В большинстве случаев нормализация АД достигается с помощью стандартных антигипертензивных средств (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретиков и блокаторов «медленных» кальциевых каналов), подобранных индивидуально для каждого больного. Отмена терапии препаратом Авастин® или госпитализация требовались редко.

Очень редко наблюдались случаи гипертензивной энцефалопатии, некоторые с летальным исходом. Риск возникновения артериальной гипертензии, ассоциированной с терапией препаратом Авастин®, не коррелирует с исходными характеристиками больного, сопутствующим заболеванием или сопутствующей терапией.

Терапию препаратом Авастин® необходимо прекратить при отсутствии нормализации АД, развитии гипертонического криза или гипертензивной энцефалопатии.

***Синдром задней обратимой энцефалопатии***

При терапии препаратом Авастин® зарегистрированы редкие случаи синдрома задней обратимой энцефалопатии, проявляющегося эпилептическим припадком, головной болью, психическими нарушениями, нарушением зрения, поражением зрительных центров коры головного мозга, с или без артериальной гипертензии и другими симптомами. Диагноз можно подтвердить с помощью методов визуализации головного мозга (предпочтительно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ)). В случае развития синдрома задней обратимой энцефалопатии следует назначить симптоматическую терапию, тщательно контролировать АД и отменить препарат Авастин®. Обычно разрешение или улучшение симптоматики наступает через несколько дней, однако у некоторых пациентов наблюдались неврологические осложнения. Безопасность повторного назначения препарата Авастин® у таких пациентов не установлена.

***Артериальная тромбоэмболия***

При терапии препаратом Авастин® в комбинации с химиотерапией частота артериальной тромбоэмболии, включая инсульт, транзиторную ишемическую атаку и инфаркт миокарда и другие явления артериальной тромбоэмболии была выше, чем при назначении только химиотерапии. Общая частота возникновения случаев артериальной тромбоэмболии составила 5,9% (0,8% с летальным исходом).

При возникновении артериальной тромбоэмболии терапию препаратом Авастин® необходимо прекратить. Артериальная тромбоэмболия в анамнезе, сахарный диабет или возраст старше 65 лет ассоциируются с повышенным риском возникновения артериальной тромбоэмболии во время лечения препаратом Авастин®. При лечении таких пациентов необходимо проявлять осторожность.

***Венозная тромбоэмболия***

Во время лечения препаратом Авастин® имеется повышенный риск развития венозной тромбоэмболии (ТЭЛА, тромбоз глубоких вен, тромбофлебит). Общая частота возникновения венозной тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен и ТЭЛА) варьирует от 2,8% до 17,3%.

Явления венозной тромбоэмболии 3-5 степени тяжести сообщались у 7,8% пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией. У пациентов, перенесших явление венозной тромбоэмболии и получающих терапию препаратом Авастин® и химиотерапию, имеется повышенный риск рецидива венозной тромбоэмболии. Пациенты, получавшие препарат Авастин® для лечения персистирующего, рецидивирующего или метастатического рака шейки матки, имеют повышенный риск возникновения явлений венозной тромбоэмболии. Явления 3-5 степени тяжести наблюдались у 10,6% таких пациентов.

Явления венозной тромбоэмболии 3-5 степени тяжести сообщались у 7,6% пациентов с впервые диагностированной глиобластомой, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией, по сравнению с 8.0% пациентов, получавших химиотерапию и лучевую терапию.

Терапию препаратом Авастин® необходимо прекратить при возникновении жизнеугрожающего явления (4 степень тяжести) венозной тромбоэмболии, включая ТЭЛА, а при степени тяжести венозной тромбоэмболии <3 следует проводить тщательный мониторинг за состоянием пациента.

***Хроническая сердечная недостаточность***

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) возникала при применении препарата Авастин® по всем показаниям, но в основном при метастатическом раке молочной железы.

Наблюдались как бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка, так и ХСН, потребовавшая терапии или госпитализации.

ХСН 3 степени тяжести и выше наблюдалась у 3,5% пациентов, получавших препарат Авастин®. У пациентов, получавших препарат Авастин® в комбинации с препаратами антрациклинового ряда, частота ХСН 3 степени тяжести и выше не отличалась от имеющихся данных при терапии метастатического рака молочной железы. У большинства пациентов наблюдалось улучшение симптомов и/или фракции выброса левого желудочка при соответствующем лечении.

Данные о риске развития ХСН у пациентов с ХСН II-IV класса по классификации Нью- Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) в анамнезе отсутствуют.

В большинстве случаев ХСН возникала у пациентов с метастатическим раком молочной железы, получавших терапию антрациклинами, лучевую терапию на область грудной клетки в анамнезе или с другими факторами риска развития ХСН.

Необходимо проявлять осторожность при назначении препарата Авастин® пациентам с клинически значимым сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе, таким как ишемическая болезнь сердца или ХСН.

У пациентов, которые не получали терапию препаратами антрациклинового ряда ранее, при применении препарата Авастин® и препаратов антрациклинового ряда не наблюдалось увеличения частоты ХСН любой степени тяжести по сравнению с монотерапией препаратами антрациклинового ряда. ХСН 3 степени тяжести и выше возникала несколько чаще в группе терапии препаратом Авастин® в комбинации с химиотерапией по сравнению с только химиотерапией, что соответствует и другим данным, полученным у пациентов с метастатическим раком молочной железы и не получающих сопутствующую терапию антрациклинами.

У пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой при терапии бевацизумабом и доксорубицином в кумулятивной дозе более 300 мг/м2 наблюдалось повышение числа новых случаев ХСН. При сравнении терапии ритуксимаб/циклофосфамид/доксорубицин/ винкристин/преднизолон (R-CHOP) + бевацизумаб и R-CHOP число новых случаев не отличалось, но было выше, чем наблюдавшееся ранее при терапии доксорубицином. Частота ХСН была выше в группе R-CHOP + бевацизумаб.

***Заживление ран***

Препарат Авастин® может отрицательно влиять на заживление ран.

Зарегистрированы серьезные случаи осложнений заживления ран с летальным исходом. Лечение бевацизумабом 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 раны, препарат Авастин® необходимо временно отменить до полного заживления раны. Введение препарата Авастин® также необходимо временно прекратить в случае проведения планового хирургического вмешательства. При терапии впервые диагностированной глиобластомы частота послеоперационных осложнений заживления ран 3-5 степени тяжести (включая осложнения после краниотомии) составила 3,3% у пациентов, получавших Авастин® в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией.

Зарегистрированы редкие случаи *некротизирующего фасциита* (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получавших лечение препаратом Авастин®. Данное явление, как правило, развивалось на фоне нарушения заживления ран, перфорации желудочно­кишечного тракта или образования фистул.

В случае выявления некротизирующего фасциита препарат Авастин® должен быть отменен и незамедлительно начато соответствующее лечение.

***Протеинурия***

Протеинурия наблюдалась у 0,7%-54.7% пациентов, получавших препарат Авастин®. По степени тяжести протеинурия варьировала от транзиторного бессимптомного выявления следов белка в моче и у 1,4% пациентов до нефротического синдрома (протеинурия 4 степени тяжести). Протеинурия 3 степени тяжести зарегистрирована у 8,1% пациентов, получавших препарат Авастин® по различным показаниям.

Риск развития протеинурии повышен у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе. Возможно, протеинурия 1 степени зависит от дозы препарата Авастин®. При развитии нефротического синдрома препарат Авастин® необходимо отменить. До начала и во время терапии препаратом Авастин® рекомендуется проводить анализ мочи на протеинурию. В большинстве случаев при протеинурии >2 г в сутки терапия препаратом Авастин® временно приостанавливалась до снижения протеинурии <2 г в сутки.

***Нейтропения***

При терапии препаратом Авастин® в комбинации с миелотоксичными режимами химиотерапии наблюдалось повышение частоты развития тяжелой нейтропении, фебрильной нейтропении или инфекций с тяжелой нейтропенией (включая случаи с летальным исходом).

***Инфузионные реакции/реакции гиперчувствительности***

У пациентов может наблюдаться повышенный риск развития инфузионных реакций/реакций гиперчувствительности. Существуют данные о более частом развитии анафилактических реакций и реакций анафилактоидного типа у пациентов, получавших препарат Авастин® в комбинации с химиотерапией, по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. При изучении препарата Авастин® такие реакции наблюдались часто (у 5% пациентов, получавших бевацизумаб).

Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом во время и после введения препарата Авастин®. При возникновении инфузионной реакции необходимо прервать инфузию и провести соответствующие медицинские мероприятия. Систематическая премедикация не может являться гарантией отсутствия инфузионных реакций/реакций гиперчувствительности.

***Остеонекроз челюсти***

Сообщалось о случаях остеонекроза челюсти у онкологических пациентов, получавших препарат Авастин®. Большинство из этих пациентов получали бисфосфонаты внутривенно ранее или в качестве сопутствующей терапии; остеонекроз челюсти является идентифицированным риском для бисфосфонатов.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном или последовательном применении препарата Авастин® и бисфосфонатов внутривенно.

Инвазивные стоматологические процедуры также являются идентифицированным фактором риска. До начала лечения препаратом Авастин® следует провести стоматологическое обследование и соответствующие профилактические стоматологические мероприятия. По возможности следует избегать проведения инвазивных стоматологических процедур у пациентов, ранее получавших или получающих в настоящее время бисфосфонаты внутривенно.

***Инфекции***

При изучении препарата Авастин® в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой частота инфекций любой степени тяжести составила 54,4% (12,8% для инфекций 3-5 степени тяжести).

***Нарушения со стороны лабораторных показателей***

При изучении применения препарата Авастин® отмечалось транзиторное повышение концентрации сывороточного креатинина (в 1,5-1.9 раз выше в сравнении с исходной концентрацией) с наличием или отсутствием протеинурии. Наблюдаемое повышение концентрации сывороточного креатинина не сопровождалось более высокой частотой клинических проявлений нарушения функции почек у пациентов, получавших лечение препаратом Авастин®.

***Пациенты старше 65 лет***

При назначении препарата Авастин® пациентам старше 65 лет существует повышенный риск возникновения артериальной тромбоэмболии (включая развитие инсульта, транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда), лейкопении 3-4 степени тяжести и тромбоцитопении, а также нейтропении (всех степеней тяжести), диареи, тошноты, головной боли и утомляемости по сравнению с пациентами <65 лет. При исследовании препарата Авастин® при метастатическом колоректальном раке повышения частоты развития других побочных реакций, связанных с применением препарата Авастин®

(перфорации ЖКТ, осложнения, связанные с заживлением ран, ХСН и кровотечения), у пациентов старше 65 лет по сравнению с пациентами <65 лет не отмечено.

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Авастин® и, как минимум, в течение 6 месяцев после окончания лечения необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Препарат Авастин® может нарушать фертильность у женщин. У большинства пациенток фертильность восстанавливалась после прекращения терапии препаратом Авастин®. Отдаленные эффекты терапии препаратом Авастин® на фертильность неизвестны. Вскармливание грудным молоком не рекомендуется во время лечения препаратом Авастин® и, как минимум, в течение 6 месяцев после окончания терапии препаратом Авастин®.

Утилизация неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности должна проводиться в соответствии с требованиями лечебного учреждения.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводились. Пациентам, у которых возникли такие нежелательные явления как синкопе, сонливость или нарушение зрения, следует воздержаться от управления транспортными средствами, механизмами.

**Форма выпуска**

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 бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Срок годности**

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

Хранить при температуре 2-8°С в защищенном от света месте. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

По рецепту.

**Владелец Регистрационного удостоверения**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

**Производитель**

Дженентек Инк., США (Genentech Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California (CA) 94080, USA или Genentech Inc., 4625 NW Brookwood Parkway, Hillsboro, Oregon (OR) 97124, USA), Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария (F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland), Рош Диагностикс ГмбХ, Германия (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany).

## Сводное изложение результатов доклинических исследований

RPH-001 является воспроизведенным аналогом препарата Авастин® (бевацизумаб). Препараты RPH-001 и Авастин® представляют собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к человеческому VEGF. Антитела ингибируют связывание VEGF с его рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации, угнетению роста и метастазирования опухоли.

RPH-001 является гликозилированным иммуноглобулином подкласса IgG1, состоящим из двух легких (214 аминокислот) и двух тяжелых цепей (453 аминокислот), содержит 93% человеческой и 7% мышиной последовательности. Препарат получен по технологии рекомбинантной ДНК в системе для экспрессии клеток яичников китайского хомячка. Приблизительная молекулярная масса препарата RPH-001 – 149 кДа.

Результаты доклинических исследований демонстрируют высокое сходство воспроизведенного препарата RPH-001 и оригинального препарата Авастин® по составу, физико-химическим свойствам, фармакокинетическому профилю, специфической активности и безопасности применения.

Сходство состава и физико-химических свойств препаратов RPH-001 и Авастин® подтверждено методами пептидного картирования, гель-фильтрации, слабой катионообменной хроматографии, а также электрофорезом в полиакриламидном геле в нативных и денатурирующих условиях, и изоэлектрическим фокусированием.

Сравнительное изучение фармакокинетики препаратов RPH-001 и Авастин® при однократном внутривенном введении самцам яванских макак продемонстрировало высокую степень сходства их фармакокинетических профилей. Концентрации в конце инфузии (Cinf) RPH-001 и Авастина® были сопоставимы во всех изучаемых дозовых группах. Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) для препарата RPH-001 была незначительно выше по сравнению с аналогичным показателем для Авастина®. Системное воздействие препаратов RPH-001 и Авастин® имело дозозависимый характер. Показатели выведения и распределения были сопоставимы для обоих препаратов и не зависели от дозы.

Препарат RPH-001 обладает высокоспецифичной связывающей способностью с VEGF, практически не отличающейся от таковой у Авастина®. Препараты продемонстрировали сопоставимую антипролиферативную активность в тесте на клетках эндотелия пупочной вены человека (Human Umbilical Vein Endothelial Cell, HUVEC).

На фоне химиотерапии RPH-001 обладает выраженной противоопухолевой активностью на моделях быстро и медленно растущих опухолей. Противоопухолевая активность RPH-001 практически не отличается от таковой препарата Авастин®.

Препараты RPH-001 и Авастин® являются практически эквитоксичными по показателям острой токсичности с использованием тест-систем беспородных мышей, крыс и кроликов, самцов яванских макак, и показателям подострой токсичности на беспородных крысах. Данные, полученных в ходе исследований острой токсичности сравниваемых препаратов, позволяют отнести препарат RPH-001 к VI классу относительно безвредных лекарственных веществ (среднелетальная доза [ЛД50] > 15000 мг/кг, крысы, внутривенно).

Препарат RPH-001 не обладает аллергизирующими свойствами, как и препарат сравнения Авастин®, что подтверждается результатами исследования аллергенности, проведенного с использованием тест-систем на крысах и морских свинках.

Результаты исследования местно-раздражающего действия с использованием тест-системы обезьян продемонстрировали хорошую переносимость RPH-001 и Авастин® в месте инъекции. Выраженных различий по местно-раздражающему действию препаратов не наблюдалось.

Результаты оценки перекрестной реактивности с тканями человека продемонстрировали высокую сопоставимость RPH-001 и Авастина®.

Сходство показателей фармакокинетики, эффективности и безопасности препаратов RPH-001 и Авастин® в доклинических исследованиях являлось обоснованием для проведения клинических исследований с целью подтверждения фармакокинетической и фармакодинамической эквивалентности этих препаратов, а также для сравнения эффективности и безопасности применения препаратов RPH-001 и Авастин® у пациентов с метастатическим раком прямой и ободочной кишки.

## Сводное изложение результатов клинических исследований

Было проведено клиническое исследование препарата

RPH-001: многоцентровое, открытое, рандомизированное исследование фармакокинетической эквивалентности препаратов RPH-001 и Авастин®, а также фармакодинамики, эффективности и безопасности препарата RPH-001 у пациентов с метастатическим раком прямой и ободочной кишки (протокол №RPH-001-01).

Данное исследование показало, что препарат RPH-001 сопоставим с препаратом Авастин® по показателям фармакодинамики, эффективности и безопасности. Однако в результате оценки фармакокинетики препаратов RPH-001 и Авастин® после однократного введения было показано, что эти препараты являются биоэквивалентными только по параметру Cmax, но не являются биоэквивалентными по параметрам AUC0-336 и AUC0-∞. Анализ клинических данных, полученных в этом исследовании, выполненный с использованием методов популяционного моделирования, продемонстрировал биоэквивалентность исследуемых препаратов по всем фармакокинетическим параметрам.

В связи с этим была выполнена посттрансляционная модификация, а именно гликомодификация RPH-001, направленная на сближение гликопрофиля RPH-001 и Авастина®, с целью достичь биоэквивалентности препаратов RPH-001 и Авастин® по параметрам AUC0-336 и AUC0-∞.

Для изучения аспектов фармакокинетики и безопасности RPH-001 c посттрансляционной модификацией, а также для сравнения этих параметров с аналогичными для оригинального препарата бевацизумаба (Авастин®) было проведено клиническое исследование «Двойное слепое рандомизированное сравнительное, в параллельных группах, клиническое исследование фармакокинетики и безопасности препаратов RPH-001 (АО «Р-Фарм», Россия) и Авастин® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) при однократном внутривенном введении у здоровых добровольцев» (Протокол СL01011063), I Фаза. Результаты, полученные в данном исследовании, подтвердили биоэквивалентность препаратов RPH-001 и Авастин® по основным фармакокинетическим параметрам Сmax и AUC(0-t).

## Потенциальные риск и польза от применения исследуемых лекарственных препаратов для участника исследования

Препарат RPH-001 в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора дли инфузий и препарат Авастин®, в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий, содержащие лекарственное вещество «бевацизумаб», относятся к фармакотерапевтической группе «противоопухолевое средство, антитела моноклональные» и применяется для химиотерапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ.

Препарат Авастин® длительное время успешно применяется для лечения пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ. Препарат RPH-001 содержит аналог действующего вещества и вспомогательных веществ препарата Авастин®. В связи с этим риски и польза использования препарата RPH-001 могут быть оценены по результатам клинического исследования эффективности и безопасности препаратов RPH-001 и Авастин® в комбинации с карбоплатином и паклитакселом.

Перечень известных НЯ, возникающих при приеме исследуемого препарата RPH-001 и препарата сравнения Авастин® в комбинации с другими компонентами схем химиотерапии представлены в Разделах 2.1.1 и 2.1.2соответственно. Информация о препарате Авастин® актуализирована по последней редакции инструкции по медицинскому применению препарата. Актуальная информация об исследуемом препарате RPH-001 содержится в последней редакции брошюры исследователя.

Помимо исследуемого препарата и препарата сравнения, больные будут получать комбинированную химиотерапию паклитаксел + карбоплатин, 4-6 циклов (в зависимости от переносимости по решению врача-исследователя). Возможно развитие свойственных для этих препаратов побочных эффектов. Перед введением паклитаксела проводится премедикация глюкокортикостероидами, блокаторами Н1- и Н2-гистаминовых рецепторов (Раздел 6.2.4.1). При введении препаратов, используемых для премедикации и химиотерапии также возможно развитие побочных эффектов. Для получения информации о возможных побочных эффектах паклитаксела и карбоплатина и препаратов премедикации следует обратиться к актуальным инструкциям по медицинскому применению используемых в рамках исследования лекарственных препаратов.

С целью снижения частоты возникновения НЯ в настоящем исследовании предусмотрена тщательная проверка соответствия пациентов критериям включения (Раздел 5.1) и невключения (Раздел 5.2) до приема исследуемого препарата. Для исключения возможного воздействия препаратов на эмбрион в исследование будут включаться женщины только при условии отрицательного теста на беременность и согласия придерживаться разрешенных эффективных методов контрацепции во время участия в исследовании (Раздел 6.4).

Отбор проб крови для лабораторных анализов крови (общий анализ крови, биохимический анализ крови, серологический анализ крови, коагулограмма, определение уровня бевацизумаба и уровня антител к бевацизумабу) может сопровождаться неудобствами для пациентов, связанными с болезненностью процедур установки венозного катетера, введения иглы в вену, а также возможными кровоподтеками в местах венепункции. Значительно реже в месте венепункции может развиться инфекционное осложнение или системное инфицирование. Головокружение и/или слабость могут наблюдаться во время или вскоре после отбора проб крови.

Проведение ЭГДС, колоноскопии, КТ и МРТ исследований брюшной полости, а так же МРТ исследования малого таза требуют подготовки пациента. Подготовка включает в себя диету, в некоторых случаях прием лекарственных препаратов, а также соблюдения режима. ЭГДС и колоноскопия могут доставлять дискомфорт или болевые ощущения, крайне редко возможно развитие более тяжелых осложнений, таких как кровотечения, перфорация стенки кишки или другого исследуемого отдела желудочно-кишечного тракта. КТ и МРТ с контрастированием сопряжены с риском аллергической реакции на контрастный препарат, а также могут вызывать дискомфорт, связанный с необходимостью длительно пребывать в одном положении неподвижно, задерживать дыхание, находиться в ограниченном пространстве. КТ предполагает лучевую нагрузку на пациента (рентгеновское излучение), однако этот риск оправдан необходимостью оценки динамики заболевания для коррекции лечебной тактики.

Другие процедуры исследования, выполняемые в рамках данного протокола, включая физикальное обследование, являются рутинными в общей клинической практике. Частота их выполнения не создает дополнительной нагрузки на пациента.

Все пациенты перед подписанием формы Информированного согласия на участие в данном исследовании будут проинформированы о возможных рисках и дискомфорте, а также о необходимости сообщать Исследователю о проблемах со здоровьем в случае возникновения таковых. Исследователь будет проводить тщательный мониторинг состояния пациентов в ходе всего исследования. При необходимости (например, развитии НЯ или СНЯ), Исследователь предпримет все необходимые меры по проведению соответствующих обследований и/или назначения требуемой терапии. Все НЯ и СНЯ будут прослежены до их разрешения или до тех пор, пока Исследователь не расценит их как «стабильные». Введение следующей дозы препаратов исследования будет проводиться только после оценки состояния пациента, и допустимости внутривенного введения препаратов с учетом их выявленной токсичности.

Таким образом, риски для пациентов в данном исследовании не превышают пользы от потенциальной эффективности терапии неплоскоклеточного НМРЛ по предусмотренным протоколом схемам, а включение в исследование пациентов будет оправданным с точки зрения этики и безопасным.

Клиническое исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинического исследования и правилами надлежащей клинической практики (приказ Министерства здравоохранения [МЗ] РФ от 01.04.2016 г. N 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»; Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТР 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»; Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза [ЕАЭС] [утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 79]), лечение пациентов будет проводиться квалифицированным медицинским персоналом с учетом современных клинических рекомендаций по лечению пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ стадии IIIB–IV. Лечение и обследования в рамках исследования будут бесплатны для пациента. Таким образом, потенциальная польза от участия в исследовании превышает потенциальный риск применения исследуемого препарата и препарата сравнения.

## Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения

Соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения по данным скринингового обследования пациенты будут рандомизированы в одну из групп терапии:

* RPH-001 в дозе 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии;
* Авастин® в дозе 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии.

Лечение исследуемым препаратом/препаратом сравнения будет продолжено до прогрессирования заболевания (в соответствии с критериями ответа солидных опухолей [response evaluation criteria in solid tumors, RECIST версии 1.1] и/или развития неприемлемой токсичности и/или решения исследователя о необходимости выведения пациента из исследования в интересах пациента и/или отзыва информированного согласия или смерти пациента, в зависимости от того, что произойдет раньше.

В обеих группах лечение исследуемым препаратом или препаратом сравнения будет начато параллельно с химиотерапией, включающей:

* Паклитаксел в дозе 175 мг/м2 в виде внутривенной инфузии продолжительностью 3 ч в день 1 каждого 21-дневного цикла (от 4 до 6 циклов). Допускается снижение дозы с учетом выраженности токсических проявлений в соответствии с инструкцией по медицинскому применению;
* Карбоплатин AUC 6 мг/мл/мин в/в инфузия продолжительностью 15–30 мин сразу после завершения инфузии паклитаксела (от 4 до 6 циклов). Допускается снижение дозы с учетом выраженности токсических проявлений в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Используются режимы дозирования исследуемого препарата и препарата сравнения Авастин®, указанные в актуальной инструкции по медицинскому применению препарата Авастин® при лечении больных распространенным, неоперабельным, метастатическим или рецидивирующим неплоскоклеточным НМРЛ в схемах на основе карбоплатина. Дозы карбоплатина и паклитаксела соответствуют клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по лечению рака легкого (ID: КР30, 2018 г) и режиму, указанному в клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России по диагностике и лечению больных раком легкого (2014 г).

В период химиотерапии (паклитаксел + карбоплатин) исследуемый препарат или препарат сравнения будут вводиться в дни введения препаратов химиотерапии. Лечение исследуемым препаратом/препаратом сравнения будет продолжено до прогрессирования заболевания (в соответствии с критериями RECIST версии 1.1) и/или развития неприемлемой (непереносимой) токсичности и/или решения исследователя о необходимости выведения пациента из исследования в интересах пациента и/или отзыва информированного согласия или смерти пациента, в зависимости от того, что произойдет раньше.

Доза препарата RPH-001 или Авастин для пациента назначается из расчета 15 мг/кг (при изменении веса пациента на 10% доза препарта RPH-001 или Авастин должна быть рассчитана заново, при изменении веса пациента менее чем на 10% отсутствие перерасчета дозы препарата не будет считаться отклонением от протокола).

Корректировка дозы исследуемого препарата и препарата сравнения не предполагается. При развитии неприемлемой токсичности препарат отменяется, пациент прекращает терапию в рамках исследования (Раздел 6.1).

Возможна коррекция дозы паклитаксела и карбоплатина при возникновении токсичности 3-4 степени по CTCAE (версия 5.0) в соответствии с указаниями, приведенными в Разделах 6.2.4.1 и 6.2.4.2). Повышение дозы после предшествующего снижения не допускается. В рамках данного исследования допускается не более 2 эпизодов снижения дозы препаратов химиотерапии (паклитаксела, карбоплатина - обоих препаратов одновременно или любого из них по отдельности), при необходимости дальнейшего снижения дозы пациент выбывает из исследования.

## Обоснование терапии пациентов с COVID-19

В связи с пандемией COVID-19 возникают риски заражения пациентов вирусом SARS-Cov-2. Поскольку многие процедуры исследования производятся амбулаторно, обеспечить строгий карантин пациентам не представляется возможности. В связи с этим будут введены специальные меры по ведению пациентов с подтвержденным COVID-19.

Новая коронавирусная инфекция ассоцирована с повышенным риском тромботических явлений, вызванных коагулопатией. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) встречается лишь у 0,6 % выживших и у 71,4 % умерших от COVID-19 больных. В соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (Версия 11 от 07.05.2021) для предупреждения развития ДВС-синдрома рекомендуется назначать антикоагулянты больным с COVID-19 среднетяжелого течения [17]. Однако сопутствующая терапия антикоагулянтами была запрещена версией 2 протокола CL01011070, поскольку бевацизумаб способен повышать риски кровотечений у пациентов.

В версии 3 протокола допускается проведение терапии антикоагулянтами пациентов с COVID-19 без отмены или приостановки терапии бевацизумабом. Увеличение интервала между введениями бевацизумаба за счет отмены препарата в период лечения коронавирусной инфекции может привести к ухудшению результатов анти-VEGF терапии.

Ряд исследований подтверждает безопасность применения антикоагулянтов совместно с терапией бевацизумабом. Так, N. B. Leighl и соавторы [18] проанализировали результаты 3-х исследований с участием пациентов с метастатическим раком прямой кишки (исследования 1 и 2), и немелкоклеточным раком легких (исследование 3). Все 3 исследования представляли собой слепые исследования III фазы. Среди обязательных критериев включения был прием пациентами антикоагулянтов. Пациентам, проходящим протокол лечения основного (онкологического) заболевания, у которых развивались тромботические явления, требующие назначения терапии антикоагулянтами, было разрешено продолжать прием бевацизумаба или плацебо при определенных условиях. В общей сложности 194 пациента принимали бевацизумаб параллельно с антикоагулянтами, 125 пациентов контрольных групп получали плацебо вместе с антикоагулянтами. Нежелательные явления у пациентов, получавших бевацизумаб и антикоагулянты одновременно, оценивались с использованием шкалы NCI-CTCAE.

В результате исследований было выявлено, что венозные тромботические события являются наиболее распространенной причиной начала применения антикоагулянтов во всех трех исследованиях. Частота тяжелых кровотечений у пациентов, получавших терапию антикоагулянтами в группах, получавших бевацизумаб, была сходна по частоте с группами плацебо, варьируясь от 0 до 8% или от 0 до 67 событий на 100 пациенто-лет. Ни в одной из популяций, получавших антикоагулянты, не сообщалось о тяжелом легочном кровотечении.

Безопасность параллельного применения бевацизумаба и антикоагулянтов также была подтверждена другими исследованиями. J. Hambleton и соавт. [19] провели исследование с участием пациентов с колоректальным раком, которые получали химиотерапию + плацебо (группа 1) или химиотерапию + бевацизумаб (группа 2). В анализ вошли пациенты, у которых наблюдались тромботические осложнения, требующие терапии антикоагулянтами. С этой целью у пациентов применялся варфарин. Общая частота артериальных и венозных тромбоэмболических событий составила 16,2 % в группе 1 и 19,4 % в группе 2. Из всех пациентов с тромботическим событием, которые принимали антикоагулянты, 30 пациентов (54,5%) в контрольной группе и 53 пациента (82,8%) в исследуемой группе продолжали терапию бевацизумабом/плацебо. Среди этих пациентов кровотечения ¾ уровня наблюдались у 6,7 % и 3,8 % пациентов соответственно. Таким образом, результаты данного исследования показали, что применение сопутствующей полнодозной антикоагулянтной терапии с бевацизумабом в сочетании с химиотерапией, по-видимому, не повышает риск геморрагических осложнений у пациентов с метастатическим колоректальным раком.

В соответствии с имеющимися данными, назначение антикоагулянтов параллельно с терапией бевацизумабом у пациентов с рисками развития тромботических событий во время лечения COVID-19 целесообразно и обосновано с точки зрения безопасности.

## Описание исследуемой популяции

В исследовании примут участие мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше с впервые диагностированным или рецидивирующим неплоскоклеточным НМРЛ IIIB или IV стадии, подтвержденным гистологически или цитологически.

## Обоснование клинического исследования

Человеческий VEGF является одним из основных регуляторов ангиогенеза при здоровых и патологических процессах, включая рост опухолей [4,5]. В здоровых тканях экспрессия VEGF выражена очень слабо, в то время как в большинстве опухолей экспрессия VEGF повышена [6–9] и коррелирует с прогрессированием опухолей и выживаемостью больных при различных формах рака [10–14]. Нейтрализация биологической активности VEGF приводит к подавлению васкуляризации и угнетению роста опухоли.

Компанией Дженентек Инк. совместно с компанией Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд. был создан препарат Авастин® (бевацизумаб), который является моноклональным антителом, специфически связывающимся с VEGF и нейтрализующим его. Эффективность и безопасность применения этого препарата у больных онкологическими заболеваниями была показана в крупных клинических исследованиях. Авастин® одобрен для терапии различных онкологических заболеваний во многих странах по всему миру, включая США, страны ЕС и Россию. В России препарат Авастин® одобрен для терапии метастатического колоректального рака, местно рецидивирующего или метастатического рака молочной железы, распространенного неоперабельного, метастатического или рецидивирующего неплоскоклеточного НМРЛ, распространенного и/или метастатического почечно-клеточного рака, глиобластомы, эпителиального рака яичника, маточной трубы и первичного рака брюшины.

Компанией Р-Фарм был создан биоаналог препарата Авастин®, препарат RPH-001, который по результатам клинического исследования оказался сопоставим с препаратом Авастин® по показателям фармакодинамики, эффективности и безопасности, но не был биоэквивалентен препарату Авастин® по фармакокинетическим показателям [15]. В связи с этим была проведена посттрансляционная модификация препарата RPH-001, а именно гликомодификация RPH-001, направленная на сближение гликопрофиля RPH-001 и Авастина®, с целью достижения биоэквивалентности препаратов RPH-001 и Авастин® по фармакокинетическим показателям.

С целью подтвердить сходство фармакокинетических свойств и безопасности однократных доз препаратов RPH-001 с посттрансляционной модификацией и Авастин® у здоровых мужчин-добровольцев в двойном слепом рандомизированном сравнительном, в параллельных группах, клиническом исследовании фармакокинетики, безопасности и переносимости препаратов RPH-001 (АО «Р-Фарм», Россия) и Авастин® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) после однократного внутривенного введения дозы 5 мг/кг у здоровых добровольцев.

Cходство фармакокинетических свойств и безопасности однократных доз препаратов RPH-001 с посттрансляционной модификацией и Авастин® у здоровых мужчин-добровольцев было подтверждено в двойном слепом рандомизированном сравнительном, в параллельных группах, клиническом исследовании фармакокинетики, безопасности и переносимости препаратов RPH-001 (АО «Р-Фарм», Россия) и Авастин® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) после однократного в/в введения дозы 5 мг/кг у здоровых добровольцев.

## Нормативно-правовая база для проведения клинического исследования

Настоящий документ является протоколом клинического исследования, проведение которого планируется в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА) (принята на 18 Ассамблее ВМА в Хельсинки в июне 1964 г., последняя редакция утверждена на 64 Ассамблее в г. Форталеза в октябре 2013 г.), трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (Good Clinical Practice, GCP), принятым международным советом по гармонизации (International Council for Harmonisation, ICH GCP E6(R2) от 09.11.2016 г.) и регламентируется действующим законодательством ЕАЭС и РФ:

* Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78);
* Правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС (утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79);
* Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС (утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2016 года № 89);
* Федеральным законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (в действующей редакции);
* Федеральным законом от 27.07.2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных» (в действующей редакции);
* Приказом Минздрава РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики»;
* Национальным стандартом РФ ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»;
* Постановлением Правительства РФ № 714 от 13.09.2010 г. (в действующей редакции) «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата»;
* Приказом Минздрава РФ от 29 ноября 2012 г. № 986н «Об утверждении Положения о Совете по этике»;
* Приказом МЗ РФ от 7 мая 2018 г. № 202н «Об утверждении Порядка размещения информации о составе Совета по этике, планах его работы и текущей деятельности на официальном сайте МЗ РФ в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет"».

# Цели и задачи клинического исследования

**Цель исследования**:

Оценка эффективности и безопасности препарата RPH-001 в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в сравнении с Авастин® в комбинации с карбоплатином и паклитакселом у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) стадии IIIB/IV

**Задачи исследования:**

1. Оценка эффективности препарата RPH-001 в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в сравнении с Авастин® в комбинации с карбоплатином и паклитакселом у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) стадии IIIB/IV;

2. Оценка безопасности препарата RPH-001 в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в сравнении с Авастин® в комбинации с карбоплатином и паклитакселом у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) стадии IIIB/IV**.**

# Описание общего плана (дизайна) клинического исследования

## Основные и дополнительные исследуемые параметры

***Основные параметры эффективности:***

**Первичная конечная точка:**

Частота объективного ответа (определяемое как достижение полного или частичного ответа по критериям RECIST 1.1) через 6 месяцев, выраженная в виде относительного риска (частота объективного ответа в группе исследуемого препарата, поделенная на частоту объективного ответа в группе препарата сравнения)**.**

**Основные вторичные конечные точки:**

1. Частота объективного ответа (определяемое как достижение полного или частичного ответа по критериям RECIST 1.1) через 6 месяцев, выраженная в виде разницы рисков (частота объективного ответа в группе исследуемого препарата минус частота объективного ответа в группе препарата сравнения);

2. Общая выживаемость в течение 6 месяцев от начала лечения в каждой из групп;

3. Выживаемость без прогрессирования в течение 6 месяцев от начала лечения в каждой из групп.

**Дополнительные вторичные конечные точки:**

1. Частота объективного ответа (определяемое как достижение полного или частичного ответа по критериям RECIST 1.1) через 12 месяцев от начала лечения, выраженная в виде относительного риска (частота объективного ответа в группе исследуемого препарата, поделенная на частоту объективного ответа в группе препарата сравнения);

2. Частота объективного ответа (определяемое как достижение полного или частичного ответа по критериям RECIST 1.1) через 12 месяцев от начала лечения, выраженная в виде разницы рисков (частота объективного ответа в группе исследуемого препарата минус частота объективного ответа в группе препарата сравнения);

3. Общая выживаемость в течение 12 месяцев от начала лечения в каждой из групп;

4. Выживаемость без прогрессирования в течение 12 месяцев от начала лечения в каждой из групп.

***Основные параметры безопасности:***

*Точки будут оцениваться отдельно в группах терапии в основной и продленной части исследования:*

1. Доля пациентов (%) с развитием НЯ любой степени тяжести;

2. Доля пациентов (%) с развитием НР любой степени тяжести;

3. Доля пациентов с развитием СНЯ/СНР;

4. Доля пациентов (%) с развитием НЯ 3-4 степени тяжести;

5. Доля пациентов (%) с развитием НР 3-4 степени тяжести;

6. Доля пациентов, которым потребовалась отмена терапии по причине развития НР/СНР;

7. Доля пациентов (%), у которых сформировались связывающие (САТ) и нейтрализующие (НАТ) антитела к бевацизумабу.

***Дополнительные параметры безопасности:***

8. Основные показатели жизнедеятельности (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела) в основной части исследования в группах лечения;

9. Результаты лабораторных и функциональных исследований: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, электрокардиограмма в основной части исследования в группах лечения.

## Дизайн исследования

### Тип исследования

Запланировано проведение рандомизированного двойного слепого сравнительного клинического исследования в параллельных группах.

Рандомизация – мера, направленная на минимизацию субъективности за счет случайного распределения пациента. Рандомизация исключит субъективный, в том числе неосознанный, отбор исследователем в одну из групп популяции пациентов, которая будет значительно отличаться от популяции, набранной во вторую. Исследование будет проводиться по дизайну двойного слепого исследования: ни врач-исследователь, ни пациент не будут знать результаты рандомизации.

### Графическая схема исследования

**Визит 1**

*День 1. Неделя 1*

Рандомизация

**Визиты 2–9**

*Недели 4–25*

Проведение терапии. Оценка эффективности и безопасности

**Визит 1**

*День 1. Неделя 1*

Начало терапии.

***Группа 1: RPH-001***

**Визит 1**

*День 1. Неделя 1*

Начало терапии.

***Группа 2: Авастин®***

**Визит 0**

*День -27 – 0*

Скрининг

**Визиты 10-18+**

*Недели 28 - 52*

Продленная фаза (монотерапия бевацизумабом согласно группе лечения с переводом всех пациентов на RPH-001 в случае доказательства эквивалентности препарату сравнения Авастин®). Оценка дополнительных параметров эффективности и безопасности

### График процедур исследования в табличном виде

| **Этап исследования** | **Скрининг** | **Рандомизация, начало терапии** | **Основная часть исследования** | | | | | | | | **Продленная часть исследования** | | | | | | | | | **Период последующего наблюдения и терапии**[[2]](#footnote-3) | **Внеплановый визит**[[3]](#footnote-4) | **Визит прежд. завершения** [[4]](#footnote-5) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Номер визита (цикл)** | **0** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** | **15** | **16** | **17** | **18** | 19+ |
| **День** | -27… 0 | 1 | 22 | 43 | 64 | 85 | 106 | 127 | 148 | 169 | 190 | 211 | 232 | 253 | 274 | 295 | 316 | 337 | 358 | 379+ |
| **Допустимый интервал** | - | - | ±4 | ±4 | ±4 | ±4 | ±4 | ±4 | ±4 | ±4 | ±4 | ±4 | ±4 | ±4 | ±4 | ±4 | ±4 | ±4 | ±4 | ±4 |
| **Неделя** | 0 | 1 | 4 | 7 | 10 | 13 | 16 | 19 | 22 | 25 | 28 | 31 | 34 | 37 | 40 | 43 | 46 | 49 | 52 | 55+ |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Подписание формы информированного согласия | **●** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Сбор анамнестических, демографических и антропометрических[[5]](#footnote-6) данных | **●** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Коагулограмма[[6]](#footnote-7) | **●** |  |  |  |  | **●** |  |  |  | **●** |  |  | **●** |  |  | **●** |  |  | **●** |  |  |  |
| Серологический анализ крови[[7]](#footnote-8) | **●** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Биопсия первичной опухоли или метастаза[[8]](#footnote-9) | **●** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| [[9]](#footnote-10) | **●** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Оценка статуса курения | **●** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Оценка критериев включения/невключения | **●** | **●** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Сбор жалоб | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** |
| Измерение массы тела |  | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** |
| Регистрация сопутствующей терапии | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** |
| Физикальный осмотр | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** |
| Оценка статуса по ECOG | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** |
| Оценка основных жизненных показателей[[10]](#footnote-11) | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** |
| Клинический анализ крови[[11]](#footnote-12),[[12]](#footnote-13),14 | **●** | **●**[[13]](#footnote-14) | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** |  |  | **●** |
| Биохимический анализ крови11,[[14]](#footnote-15),14 | **●** | **●12** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** |  |  | **●** |
| Общий анализ мочи11,[[15]](#footnote-16), [[16]](#footnote-17) | **●** | **●12** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** | **●11** |  |  | **●** |
| Тест на беременность[[17]](#footnote-18) | **●** | **●12** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** |  |  |  |
| ЭКГ | **●** | **●12** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** |  |  |  |  |  |  |  |  | **●** |  |  | **●** |
| Оценка СКФ[[18]](#footnote-19) |  | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●**[[19]](#footnote-20) |  | **●18** |  |  | **●18** |  |  | **●18** |  |  | **●18** |  |  |  |
| Анализ крови на уровень антител к бевацизумабу |  | **●** |  | **●** |  | **●** |  | **●** |  | **●** |  |  |  |  |  | **●** |  |  | **●** |  |  |  |
| КТ / МРТ[[20]](#footnote-21)/[[21]](#footnote-22) | **●** |  |  | **●20** |  | **●20** |  | **●20** |  | **●20** |  |  | **●20** |  |  | **●20** |  |  | **●20** |  |  |  |
| Оценка НЯ и СНЯ[[22]](#footnote-23) | **●**[[23]](#footnote-24) | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** |
| Рандомизация |  | **●** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Внутривенное введение бевацизумаба |  | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** |  |  |
| Внутривенное введение препаратов сопутствующей химиотерапии[[24]](#footnote-25) |  | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Информирование пациента о переходе в продленную часть исследования со следующего визита при сохранении пользы от лечения бевацизумабом |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **●** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Разослепление врача-исследователя и пациента в случае подтверждения эквивалентности препарата RPH-001 препарату Авастин® по результатам основной части исследования. На ближайшем после такого подтверждения визите пациентам, получавшим Авастин®, будет предложено продолжить лечение препаратом RPH-001 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** |  |  |
| Оценка критериев исключения |  | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** | **●** |
| Телефонный контакт[[25]](#footnote-26) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **●** |  | **●** |  |  | **●** |  |  |  |

*Примечание 1.* ***Контакт оценки дожития:*** *В случае досрочного прекращения терапии пациентом в рамках исследования до достижения 1 года от момента рандомизации с пациентом будет поддерживаться контакт до 12 месяцев от момента рандомизации каждые 2 месяца (±14 дней).*

*Примечание 2.* ***Визит преждевременного завершения участия в исследовании:*** *На визите преждевременного завершения участия в исследовании в дополнение к приведенным в таблице процедурам могут выполняться обследования по клиническим показаниям по решению врача-исследователя (в частности, методы визуализации).*

### Процедуры исследования

#### Информированное согласие

До начала любых процедур исследования пациент должен прочесть информацию для пациента и подписать форму информированного согласия. Исследователь должен убедиться, что пациент правильно понял информацию о процедурах исследования и связанных с ними ограничениях.

У пациента должно быть достаточно времени на размышления относительно своего участия в исследовании. Пациенту должна быть предоставлена возможность задать дополнительные вопросы и получить на них ответы.

В ходе получения информированного согласия должны быть учтены этические и регуляторные аспекты получения этой процедуры, описанные в Разделе 11.2 Протокола.

В беседе Исследователя с пациентом особое внимание следует уделить обсуждению следующих аспектов:

* Особенности (фармакологическая группа, механизм действия, показания и противопоказания к применению, возможные НЯ, способ введения и доза) исследуемого и референтного лекарственного средства, а также других используемых препаратов химиотерапии;
* Условия отбора проб крови;
* Время прибытия пациента в Исследовательский центр;
* Режим дня, режим приема пищи, питьевой режим, ограничения приема лекарственных средств и другие ограничения;
* Возможность возникновения НЯ и их проявления;
* Возможность оказания медицинской помощи во время исследования;
* Условия страхования здоровья и вознаграждения;
* Возможность добровольно выйти из исследования;
* Конфиденциальность информации о пациенте.

#### Сбор анамнеза, демографических данных, антропометрия, регистрация сопутствующей терапии

При сборе анамнеза обращают внимание на ранее перенесенные заболевания, сопутствующие клинически значимые хронические заболевания, наследственность, привычные интоксикации (статус курения, употребление алкоголя, наркотиков), аллергологический анамнез, перенесенные операции и травмы, уточняется профессиональный анамнез, постоянная или периодическая лекарственная терапия.

По статусу курения пациенты классифицируются следующим образом:

* группа высокого риска по курению: стаж курения 20 пачка/лет и более, продолжающие курить пациенты или пациенты, бросившие курить менее чем за 15 лет до визита рандомизации;
* группа низкого риска по курению: пациенты, которые никогда не курили или бросили курить более чем за 15 лет до визита рандомизации.

Производится сбор онкологического (сведения о проведении терапевтического и хирургического лечения; наличие других онкологических заболеваний в анамнезе), трансфузионного и аллергологического анамнеза. У пациента берутся сведения о получении лекарственных препаратов (включая вакцины) и биодобавок в течение 1 мес. до процедуры скрининга и прием которых продолжается в настоящее время, а также прохождении лучевой или гормональной терапии в течение 21 дня до процедуры скрининга.

Уточняется метод контрацепции, которым пользуется участник исследования, при подписании информированного согласия пациент выражает согласие на использование одного из рекомендованных в соответствии с протоколом исследования методов контрацепции начиная с момента подписания информированного согласия, и, как минимум, в течение 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого препарата/препарата сравнения на протяжении всего исследования и месяца после завершения исследования

В первичной документации отмечаются пол, возраст, раса и этническая принадлежность пациента. С помощью ростомера измеряется рост пациента в сантиметрах, с помощью медицинских весов – масса тела.

Измерение роста будет проводиться с помощью сертифицированного ростомера, массы тела – с помощью сертифицированных медицинских весов.

#### Физикальный осмотр

Физикальный осмотр будет проводиться по общим правилам пропедевтики внутренних болезней: последовательно будет проведен общий осмотр, осмотр слизистых и кожного покрова, пальпация лимфоузлов, оценка опорно-двигательного аппарата, пальпация, перкуссия и аускультация по основным системам органов (сердечно- сосудистая, дыхательная, пищеварительная, мочевыделительная системы).

#### Оценка основных жизненных показателей

Оценка основных жизненных показателей включает:

* измерение систолического и диастолического АД;
* подсчет ЧСС за 1 мин;
* подсчет ЧДД за 1 мин;
* измерение температуры тела.

Измерение АД будет проводиться Исследователем в соответствии с графиком процедур исследования (см. раздел 4.2.3) медицинским тонометром, зарегистрированным в РФ в качестве изделия медицинского назначения и сертифицированным уполномоченным органом. Процедура измерения АД будет выполняться в соответствии с инструкцией по применению используемого тонометра.

Измерения систолического АД и диастолического АД выполняются в положении сидя или полулежа через 5 мин отдыха, предпочтительно, на одной и той же руке и, по возможности, одним и тем же сотрудником Исследовательского центра в период участия конкретного пациента в исследовании. Подсчет ЧСС выполняется при аускультации сердца в положении сидя через 5 минут отдыха.

Для выявления НЯ исследователь должен опросить пациента на предмет изменения самочувствия или жалоб с помощью вопросов: «Как Вы себя чувствуете?», «Что Вас беспокоит?», «Изменилось ли Ваше самочувствие с момента предыдущего опроса?». Опрос для выявления НЯ может проводиться и в ходе наблюдения за пациентом при подозрении на развитие НЯ.

#### Лабораторные исследования

##### Анализы образцов крови (общий, биохимический, серологический, коагулограмма)

Отбор образцов крови для анализа будет производиться утром натощак (не менее 8 ч после последнего приема пищи) из вены согласно рутинной практике исследовательского центра (начиная с Визита 2, накануне (не ранее, чем за 2 дня до визита) или в день визита пациента в центр) в отношении процедур отбора образцов.

Всего для лабораторных анализов необходим отбор от 11 до 23 мл крови в зависимости от визита.

Клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, гематокрит, количество эритроцитов, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов [СОЭ]), биохимический анализ крови (концентрация глюкозы, общего белка, альбумина, общего билирубина, креатинина, мочевины, активности АЛТ, АСТ и ЩФ), коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, фибриноген) будут проведены в лаборатории Исследовательского центра.

При проведении серологического исследования крови будут определяться следующие показатели: HBs-Ag, анти-HCV, анти-ВИЧ, анализ на сифилис. Допустимо использовать результаты ранее выполненных обследований, если их давность не превышает 60 дней до даты проведения скрининга.

##### Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)

В рамках биохимического анализа крови по концентрации креатинина в сыворотке крови с помощью метода CKD-EPI (Levey A.S. и соавт.) [16] (Таблица 1) будет проведена оценка скорости клубочковй фильтрации.

**Таблица 4-1** Уравнения CKD-EPI, 2009 г, модификация 2011 г.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Раса** | **Пол** | **SCr\*, мг/100 мл\*\*** | **Формула** |
| Чернокожие | Женский | ≤0,7 | 167\*(0,993)Возраст\*(SCr/0,7)-0,328 |
| Чернокожие | Женский | >0,7 | 167\*(0,993)Возраст\*(SCr/0,7)-1,210 |
| Чернокожие | Мужской | ≤0,9 | 164\*(0,993)Возраст\*(SCr/0,9)-0,412 |
| Чернокожие | Мужской | >0,9 | 164\*(0,993)Возраст\*(SCr/0,9)-1,210 |
| Азиаты | Женский | ≤0,7 | 151\*(0,993)Возраст\*(SCr/0,7)-0,328 |
| Азиаты | Женский | >0,7 | 151\*(0,993)Возраст\*(SCr/0,7)-1,210 |
| Азиаты | Мужской | ≤0,9 | 149\*(0,993)Возраст\*(SCr/0,9)-0,412 |
| Азиаты | Мужской | >0,9 | 149\*(0,993)Возраст\*(SCr/0,9)-1,210 |
| Испаноамериканцы и индейцы | Женский | ≤0,7 | 145\*(0,993)Возраст\*(SCr/0,7)-0,328 |
| Испаноамериканцы и индейцы | Женский | >0,7 | 145\*(0,993)Возраст\*(SCr/0,7)-1,210 |
| Испаноамериканцы и индейцы | Мужской | ≤0,9 | 143\*(0,993)Возраст\*(SCr/0,9)-0,412 |
| Испаноамериканцы и индейцы | Мужской | >0,9 | 143\*(0,993)Возраст\*(SCr/0,7)-1,210 |
| Белые и остальные | Женский | ≤0,7 | 144\*(0,993)Возраст\*(SCr/0,7)-0,328 |
| Белые и остальные | Женский | >0,7 | 144\*(0,993)Возраст\*(SCr/0,7)-1,210 |
| Белые и остальные | Мужской | ≤0,9 | 141\*(0,993)Возраст\*(SCr/0,9)-0,412 |
| Белые и остальные | Мужской | >0,9 | 141\*(0,993)Возраст\*(SCr/0,9)-1,210 |

##### Анализ крови на уровень антител к бевацизумабу

Использование бевацизумаба может привести к образованию антител, нейтрализующих действие лекарственного вещества или приводящих к развитию реакций гиперчувствительности. В связи с этим будут отбираться образцы венозной крови для определения уровня антител к бевацизумабу и, в случае их выявления, нейтрализующих антител.

***Обработка образца крови***

Для получения образца ***сыворотки*** крови, после забора образца крови в вакуумные пробирки объемом 5 мл с желтой крышкой с разделительным гелем и активатором свертывания, пробирки аккуратно переворачивают 5-6 раз для лучшего контакта крови с активатором свертывания и оставляют в штативе в вертикальном положении при комнатной температуре на период времени от **30 минут до 1 часа для образования сгустка крови** . Центрифугирование проводят не позднее, чем через 1 час после забора биоматериала. Недопустимо длительное хранение вакуумных пробирок с отобранной кровью при комнатной температуре или их замораживание.

Кровь для получения сыворотки центрифугируют в течение 15 мин при ускорении 1000 *g*. Проводить отбор сыворотки необходимо сразу после центрифугирования образца крови. Отбирать образец сыворотки необходимо с помощью пастеровской пипетки, аккуратно, чтобы не допустить попадания эритроцитов в образец.

Необходимо чётко соблюдать инструкцию по использованию вакуумных пробирок, в которые отбирается образец крови. Необходим адекватный выбор **диаметра катетера**. Использование катетеров со слишком тонкими иглами повышает риск гемолиза.

***Пробирки для отбора образца крови***

В исследовании для отбора образца крови должны использоваться пробирки BD Vacutainer 5 мл с разделительным гелем и активатором свертывания крови (с желтой крышкой).

***Криопробирки для сыворотки***

Криопробирки должны быть изготовлены из качественного пластика, выдерживающего заморозку. Пробирки, изготовленные из некачественного пластика, имеют свойство ломаться и трескаться при заморозке, что может привести к потере образца.

Необходимо использовать криоробирки с замком Safe-Lock – специальным дополнительным фиксатором крышки. Пробирки с замком Safe-Lock практически полностью защищены от случайного открытия и вытекания образца в процессе транспортировки, заморозки, разморозки образца. **Необходимо использовать криопробирки объемом 1,5 или 2 мл,** типа Эппендорф, с замком Safe-Lock, бесцветные.

***Особенности работы с криопробирками для сыворотки:***

* После окончания центрифугирования перенесите 1000 мкл сыворотки в каждую из предварительно промаркированных криопробирок (Аликвота 1). Удостоверьтесь, что временная точка на этикетке пробирки с кровью соответствует таковой на этикетке используемой криопробирки. Минимальный объем сыворотки для переноса – 800 мкл. Меньшее количество является заведомо недостаточным для проведения анализа, большее количество является заведомо неудобным для отбора проб, а также может «выбивать» крышку пробирки в процессе заморозки и разморозки образца.
* Перенесите 1000 мкл сыворотки в «архивные» криопробирки (Аликвота 2). Удостоверьтесь, что временная точка на этикетке пробирки с кровью соответствует таковой на этикетке используемой криопробирки. Минимальный объем сыворотки для переноса – 800 мкл.
* Необходимо плотно закрывать крышки криопробирок.
* Криопробирки необходимо замораживать в штативе для криопробирок в вертикальном положении при температуре не выше –40 °С и хранить при данной температуре до отправки в лабораторию.
* После заморозки необходимо сортировать криопробирки в пакеты замком Zip Lock. В одном пакете должны находиться криопробирки, содержащие сыворотку одного пациента.

***Маркировка криопробирок***

**Требования к маркировке криопробирок. Этикетка на криопробирке обязательно должна содержать:**

* Идентификационную информацию об исследовании: № протокола (код) исследования.
* Рандомизационный номер пациента, присвоенный ему в ходе исследования, согласно протоколу.
* Номер аликвоты (1, 2, 3 или 4)
* Временная точка

**Маркировка не должна содержать:**

* Обозначения исследуемого препарата и препарата сравнения.
* Любых личных данных пациента, в том числе в закодированном виде (допустимо указание инициалов пациента).

**Нанесение маркировки:**

* Надписи наносятся на самоклеящуюся бумагу с помощью принтера. Этикетки наклеивают на заранее подготовленные пустые криопробирки. Данный способ нанесения обеспечивает читаемость информации на этикетке, минимизирует риски дублирования этикеток, предохраняет надпись от стирания или иного повреждения при заморозке, разморозке и транспортировке биообразцов.
* Недопустимо наносить маркировку непосредственно на пробирки маркером или фломастером.

##### Общий анализ мочи

Для общего анализа мочи собирается утренняя средняя порция после адекватной гигиены промежности. Образцы мочи для общего анализа отбираются на скрининге (Визит 0), а также на всех визитах с 1-го (если с анализа на визите скрининга прошло более 7 дней) и на последующих визитах (накануне, но не ранее, чем за 2 дня до визита, или в день визита пациента в центр) по 18-ый и при проведении Внепланового визита.

Общий анализ мочи (цвет, pH, относительная плотность, прозрачность, концентрация белка и глюкозы, лейкоциты, эритроциты, эпителиоциты, цилиндры, слизь, бактерии) будет проводиться в лаборатории Исследовательского центра

##### Тест на беременность

Тест мочи на беременность с помощью тест-полоски проводят у всех женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге (Визит 0), а также на визитах 1–18 и, по решению врача-исследователя, при проведении Внепланового визита.

#### Инструментальные исследования

##### ЭКГ

ЭКГ будет проводиться на Визитах 1-9, 18, визите преждевременного завершения, а также по решению врача-исследователя на внеплановом визите. ЭКГ включает регистрацию электрокардиограммы в 3 стандартных и 3 усиленных отведениях от конечностей, а также в 6 грудных отведениях будет выполнена до отбора образцов крови в положении лежа после 5 мин отдыха в покое, до приема пищи. Запись ритма в соответствующих отведениях должна содержать поддающиеся оценке данные как минимум трех сердечных циклов.

Результаты ЭКГ на термобумаге (или других не стойких носителях) должны быть скопированы, копия должна быть завизирована Исследователем подписью и датой.

В ходе исследования будут оцениваться следующие параметры ЭКГ: интервал RR (и производный показатель частоты сердечных сокращений), интервал PQ, комплекс QRS, интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений интервал QTc (коррекция по методу Баззетта).

Интерпретацию ЭКГ будет проводить врач-кардиолог, терапевт, или врач функциональной диагностики. При наличии изменений на ЭКГ врач-исследователь должен оценить их клиническую значимость. При выявлении клинически значимых отклонений при скрининге врач-исследователь должен оценить возможность включения пациента в данное исследование, в случае внепланового визита – оценить на соответствие критериям исключения.

##### ЭГДС

ЭГДС выполняется только у пациентов с анамнезом эрозивно-язвенных поражений ЖКТ или наличия значимых жалоб/симптомов, предполагающих такое поражение. Возможен учет результатов исследований, выполненных в течение 28 дней до визита скрининга.

Пациента требуется заранее предупредить о необходимости подготовки к проведению исследования. Исследование проводится строго натощак! Последний прием пищи – накануне вечером не позднее 19:00. Прием лекарственных препаратов может проводиться не менее, чем за 3 ч до проведения исследования. За 5 дней не рекомендуется прием железо- или висмут-содержащих препаратов, активированного угля. При наличии у пациента эпилепсии проведение процедуры возможно только под внутривенной анестезией.

Процедура выполняется под местной анестезией ротоглотки по стандартной методике с целью исключения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ.

##### Колоноскопия

Колоноскопия выполняется только у пациентов с анамнезом эрозивно-язвенных поражений ЖКТ или наличия значимых жалоб/симптомов, предполагающих такое поражение. Возможен учет результатов исследований, выполненных в течение 28 дней до визита скрининга.

Пациента требуется заранее предупредить о необходимости подготовки к проведению исследования. За 3 дня до исследования необходимо соблюдение диеты с низким содержанием клетчатки. При этом не разрешается употреблять: сосиски, колбасы, жесткое мясо с хрящами, консервы; овощи, включая картофель, зелень, грибы, морская капуста, морские водоросли; фрукты, включая сухофрукты, ягоды, варенье, желе, джем, мармелад; все хлебобулочные и мучные изделия, крупы, каши, злаковые, бобовые; орехи, семечки, кунжут, мак (в любом виде, в том числе и в сушках, булочках и т.д.), морепродукты, чипсы, гамбургеры, шоколад. Запрещается прием следующих жидкостей: алкоголь, газированные напитки, кофе, компот, кисель.

Накануне исследования принимать пищу можно до 13:00, далее разрешено пить прозрачные жидкости в любом количестве. При этом за день до проведения исследования прием твердой пищи рекомендуется полностью исключить. Прекратить прием всех жидкостей следует не позже, чем за 2 ч до исследования.

В качестве препаратов для очищения кишечника рекомендуется использование малообъемных лекарственных препаратов, например, препарата Мовипреп® (полиэтиленгликоль 3350 + аскорбатный комплекс) или других одобренных для подготовки к колоноскопии препаратов, и симетикон. Препарат для подготовки к колоноскопии выбирает врач-исследователь. Далее приведена схема с подготовкой препаратом Мовипреп. Другие препараты для подготовки к колоноскопии следует применять в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Если колоноскопия назначена с 8:00 до 14:00, проводится двухэтапная подготовка. Вечером накануне исследования необходимо выпить 1 литр препарата Мовипреп® с 18:00 до 19:00 (или с 19:00 до 20:00), после чего выпить еще 500 мл разрешенной жидкости (вода, прозрачный бульон, фруктовый сок без мякоти, компот без ягод, безалкогольные неокрашенные напитки, чай). Утром в день исследования выпить еще 1 литр препарата Мовипреп® (с 6:00 до 7:00, если исследование назначено на 10:00 или 11:00), в который необходимо добавить 1/4 флакона эмульсии симетикона), после чего выпить еще 500 мл разрешенной жидкости (вода, прозрачный бульон, фруктовый сок без мякоти, компот без ягод, безалкогольные неокрашенные напитки, чай). Время утреннего приема препаратов пациента выбрать таким образом, чтобы от момента окончания приема препарата до исследования прошло минимум 2 ч и максимум 4 ч.

Если исследование назначено с 14:00 до 19:00, проводится утренняя одноэтапная подготовка: утром в день исследования пациент выпивает 2 л препарата Мовипреп® для очистки кишечника и после каждого литра еще по 500 мл разрешенной жидкости (вода, прозрачный бульон, фруктовый сок без мякоти, компот без ягод, безалкогольные неокрашенные напитки, чай), во второй литр необходимо добавить 1/4 флакона эмульсии симетикона.

Используемый раствор препарата Мовипреп® следует пить дробно, небольшими глотками (залпом не пить!) по 250 мл (1 стакан) каждые 15 мин. В самом начале приема раствора препарата или при быстром его приеме в большом количестве может появиться тошнота, рвота.

При затруднении приема раствора препарата, связанном с его вкусовыми качествами, можно пить раствор охлажденным, через коктейльную трубочку (соломинку), в промежутках пить или запивать раствор небольшим количеством воды, сладкого чая, а также рассасывать леденцовую карамель (конфетки леденцы типа «барбарис»), мед, лимон и т.д. Облегчает прием добавление симетикона в раствор мовипрепа. Во время приема препарата рекомендуется соблюдать двигательную активность: ходить по квартире, выполнять круговые движения корпусом, наклоны в стороны, вперед-назад, приседания, можно выполнять самомассаж живота, особенно в случаях замедленного действия препарата.

Препарат начинает действовать индивидуально: в среднем через 1–2 ч от начала приема появляется первый стул. Активное действие препарата продолжается индивидуально: в среднем в течение 2 ч (в это время будет интенсивный жидкий стул). К моменту окончания подготовки стул должен измениться на прозрачную бесцветную или слегка окрашенную жидкость, что свидетельствует о готовности к обследованию.

Закончить прием препарата необходимо за 2–4 ч до назначенного времени исследования.

Проведение исследования желательно в промежутке от 2 до 4 ч после окончания приема препарата.

При хронических запорах за 3–5 дней (в зависимости от выраженности запоров) до подготовки к исследованию начать принимать слабительные нерастительного происхождения (Гутталакс, Дульколакс, Слабилен и т. д.), желательно по рекомендации врача-гастроэнтеролога. Диарея (жидкий стул) является ожидаемым эффектом при подготовке кишечника.

Категорически нельзя уменьшать объем жидкости препарата для подготовки к исследованию. Не рекомендуется дополнительно (или вместо) проводить процедуру очищения толстой кишки клизмами. Не рекомендуется принимать вазелиновое масло, если предполагается проведение исследования под внутривенной анестезией.

Не рекомендуется в день исследования водить машину, управлять какими-либо механизмами, принимать важные решения. Желательно, чтобы пациента встретили и проводили домой.

Процедура выполняется по стандартной методике с целью исключения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ. Возможен учет результатов исследований, выполненных в течение 21 дня до визита скрининга.

##### Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)

Для оценки измеримости очагов и выбора целевых очагов для количественной оценки и нецелевых очагов для качественной оценки необходимо выполнение исходного (скринингового) обследования (КТ или МРТ).

Возможен учет результатов исследований, выполненных в течение 28 дней до визита скрининга, в качестве базальных (скрининговых) данных, если качество исследований соответствует требованиям протокола и результаты доступны на электронном носителе – на диске (описание выполняет врач, который будет оценивать КТ или МРТ с контрастированием в динамике). В таком случае исследование на визите скрининга не проводится.

Исходно выполняется КТ с контрастированием органов грудной клетки, брюшной полости, а также КТ с контрастированием или МРТ с контрастированием для всех применимых областей с ранее выявленными метастазами или подозреваемыми метастазами: головы, шеи, органов брюшной полости и малого таза, и т.д.

Далее обследования выполняются в установленные графиком визитов сроки для оценки динамики размеров первичной опухоли и метастазов, а также появления новых метастазов.

Плановое КТ исследование проводится в день соответствующего планового визита. Допускается отклонение во времени проведения планового КТ не более чем 3 дня (72 часа) до фактической даты визита.

Исходный метод исследования (на визите скрининга) выбирает врач-исследователь с учетом клинических данных (например, непереносимость рентгеноконтрастных препаратов). При исследованиях в динамике следует придерживаться того же метода и методики исследования, который был выполнен на визите скрининга.

Необходимо стремиться к соблюдению оптимальных условий для оценки очагов в динамике у одного и того же пациента (RECIST 1.1):

* Один и тот же аппарат;
* Одна и та же методика исследования;
* Один и тот же протокол сканирования;
* Толщина среза не более 5 мм;
* Одна и та же область сканирования;
* Одно и то же положение пациента;
* Болюсное внутривенное контрастирование;
* Один и тот же контраст;
* Один и тот же объем контраста;
* Одна и та же скорость введения контраста;
* Один и тот же режим просмотра при измерении размеров одного и того же очага с указанием режима;
* Измерение размеров в одной и той же фазе контрастирования.

Для соблюдения оптимальных условий оценки динамики опухолевых очагов у одного пациента, исследования должны проводиться на одном КТ/МРТ аппарате с использованием того же контрастного вещества. Если используемый ранее КТ/МРТ аппарат недоступен, допускается проведение исследования в другом центре, одобренном в КИ (после согласования со Спонсором). Обязательно проведение, как минимум, внутривенного контрастирования.

При подозрении на прогрессирование заболевания, компьютерная томография или МРТ могут быть проведены внепланово.

Соблюдение указанных условий существенно повышает воспроизводимость метода и позволяет оценить истинную динамику размеров и локализации образований. Если в ходе клинического исследования у пациента появляются противопоказания (например, развитие аллергии на контрастный препарат) для проведения того же исследования с контрастированием, что выполнено на скрининге, решение о смене метода исследования (переход на исследование без контрастирования или смена метода на МРТ с контрастированием при исходно выполнявшейся КТ с контрастированием) принимается с учетом локализации очагов и возможности достоверного суждения о динамике размеров очагов в сравнении с предыдущим исследованием, а также с учетом наличия противопоказаний для введения разных видов контрастных препаратов (в соответствии с методическими рекомендациями №42 департамента здравоохранения г. Москвы от 15.05.2018 «Особенности применения контрастных препаратов в лучевой диагностике). В каждом случае решение принимается индивидуально врачом исследователем и врачом лучевой диагностики с учетом того, что при использовании отличающегося от первоначального метода видимый размер одного и того же очага может отличаться.

Данные КТ и МРТ будут направляться в Центральный независимый комитет по пересмотру КТ/МРТ изображений после соответствующей обработки и удаления персональной информации. Комитет предоставит в центры детальное руководство по проведению данной процедуры. Целью работы Комитета является объективизация анализа результатов КТ и МРТ и оценка опухолевого ответа на терапию во всех временных точках исследования.

Более подробные инструкции по маркировке и передаче изображений в Комитет, а также по порядку работы самого Комитета, описаны в Руководстве «Оценка результатов КТ и МРТ и динамики противоопухолевого ответа у пациентов в соответствии с RECIST 1.1»

Критерии оценки ответа на терапию по результатам обследований представлены в разделе 7.1.

КТ с контрастированием органов грудной клетки не требует подготовки пациентов. КТ с контрастированием и МРТ с контрастированием органов брюшной полости проводятся натощак или через 2–3 ч после последнего приема пищи. Кроме того, за 3 дня перед выполнением МРТ с контрастированием органов брюшной полости рекомендована легкая диета: исключаются продукты, усиливающие перистальтику кишечника и газообразование (мучные изделия, черный хлеб, сырые овощи и фрукты, бобовые, молоко, соки, газированные и алкогольные напитки). При повышенном газообразовании следует принимать сорбенты. За 1 ч до исследования необходимо принять спазмолитическое средство (конкретный препарат и дозу согласовать с лечащим врачом).

Проведение МРТ (с контрастированием) органов малого таза проводится натощак (прием пищи разрешен за 6 ч до проведения исследования), за 1 ч до исследования необходимо принять спазмолитический препарат и 700–1000 мл жидкости.

При проведении МРТ необходимо снять все металлические объекты с тела.

##### Биопсия первичной опухоли или метастаза

Процедура проводится по стандартной методике. Берутся образцы тканей первичной опухоли или метастаза (в зависимости от того, что доступнее) для анализа на наличие мутаций, определяющих чувствительность опухоли к таргетной терапии (определение мутаций осуществляется по назначению врача-исследователя). Биопсия первичной опухоли или метастаза (в зависимости от того, что доступнее) проводится в случае, если анализ на такие мутации не выполнен ранее.

### Содержание визитов

**Визит 0 (скрининг), дни от -27 до 0.**

Перечень проводимых процедур:

* Ознакомление с информацией об исследование и подписание формы информированного согласия;
* Сбор жалоб;
* Сбор анамнестических, демографических и антропометрических (масса тела, рост) данных;
* Оценка статуса курения;
* Регистрация сопутствующей терапии;
* Физикальный осмотр;
* Оценка статуса по ECOG;
* Оценка жизненно важных показателей (артериальное давление [АД], частота сердечных сокращений [ЧСС], частота дыхательных движений [ЧДД], температура тела);
* Клинический анализ крови;
* Биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза [АЛТ], аспартатаминотрансфераза [АСТ], билирубин, щелочная фосфатаза [ЩФ], общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина, креатинин);
* Коагулограмма (Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО));
* Поверхностный антиген вируса гепатита B (hepatitis В surface antigen, HBs-Ag), антитела к антигенам вируса гепатита C (антитела к hepаtitis C virus, анти-HCV), антитела к антигенам вируса иммунодефицита человека (анти-ВИЧ), анализ на сифилис. Возможен учет результатов исследований, выполненных в течение 60 дней до визита скрининга;
* Общий анализ мочи;
* Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом);
* Электрокардиография (ЭКГ);
* Исходная оценка очагов с определением целевых (для последующей количественной оценки) и нецелевых (для последующей качественной оценки) поражений: для оценки могут использоваться данные результатов следующих исследований, выполненных в течение 28 дней до скрининга или в период скрининга: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости (с контрастированием) + КТ (с контрастированием) или магнитно-резонансная томография (МРТ) (с контрастированием) всех применимых областей с первичной опухолью и ранее выявленными метастазами или при подозрении на метастазы: головы, шеи, органов брюшной полости и малого таза, и т.д.;
* Биопсия первичной опухоли или метастаза (в зависимости от того, что доступнее) для анализа на наличие мутаций, определяющих чувствительность опухоли к таргетной терапии (определение мутаций осуществляется по назначению врача-исследователя), если анализ на указанные мутации не выполнен ранее;
* При наличии анамнеза эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или наличия значимых жалоб/симптомов, предполагающих такое поражение (в случае если подобное исследование не выполнено в течение 28 дней до скрининга) - эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и колоноскопия;
* Оценка критериев включения/невключения;
* Оценка серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с процедурами исследования.

**Основная часть исследования**

**Визит 1 (рандомизация), день 1, неделя 1 (цикл 1):**

Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии в принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:

* Сбор жалоб;
* Регистрация сопутствующей терапии;
* Физикальный осмотр;
* Оценка статуса по ECOG;
* Измерение массы тела;
* Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела);
* Следующие обследования необходимо повторить на рандомизации только в том случае, если с момента предыдущего обследования (в ходе скрининга) прошло более 7 дней:
* Клинический анализ крови;
* Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина, креатинин);
* Общий анализ мочи;
* ЭКГ;
* Оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ);
* Анализ крови на уровень антител к бевацизумабу;
* Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом);
* Оценка критериев включения/невключения;
* Рандомизация с использованием электронной системы (IWRS) с распределением пациентов по группам терапии в соотношении 1:1 и стратификацией по характеру заболевания (впервые диагностированный или рецидивирующий неплоскоклеточный НМРЛ), полу и курению (группа высокого риска по курению: стаж курения 20 пачка/лет и более, продолжающие курить пациенты или пациенты, бросившие курить менее чем за 15 лет до визита рандомизации; группа низкого риска по курению: пациенты, которые никогда не курили или бросили курить более чем за 15 лет до визита рандомизации);
* Первое введение препаратов химиотерапии и бевацизумаба (исследуемого препарата или препарата сравнения);
* Оценка НЯ (с момента первого введения препарата) и СНЯ;
* Оценка критериев исключения (с момента первого введения препарата).

**Визит 2, день 22±4, неделя 4 (цикл 2):**

Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии в принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:

* Сбор жалоб;
* Регистрация сопутствующей терапии;
* Физикальный осмотр;
* Оценка статуса по ECOG;
* Измерение массы тела;
* Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела);
* Клинический анализ крови;
* Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина, креатинин);
* Оценка СКФ для коррекции дозы карбоплатина;
* Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом);
* Общий анализ мочи;
* ЭКГ;
* Оценка НЯ и СНЯ;
* Оценка критериев исключения;
* Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности, второе введение препаратов химиотерапии и бевацизумаба.

**Визит 3, день 43±4, неделя 7 (цикл 3):**

Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии в принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:

* Сбор жалоб;
* Регистрация сопутствующей терапии;
* Физикальный осмотр;
* Оценка статуса по ECOG;
* Измерение массы тела
* Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела);
* Клинический анализ крови;
* Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин);
* Оценка СКФ для коррекции дозы карбоплатина;
* Анализ крови на уровень антител к бевацизумабу (в случае выявления антител – анализ на уровень нейтрализующих антител);
* Общий анализ мочи;
* Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом);
* ЭКГ;
* Оценка очагов с определением целевых (для количественной оценки) и нецелевых (для качественной оценки) поражений: КТ органов грудной клетки и брюшной полости (с контрастированием) + КТ (с контрастированием) или МРТ (с контрастированием) всех применимых областей с первичной опухолью и ранее выявленными метастазами или при подозрении на метастазы: головы, шеи, органов брюшной полости и малого таза, и т.д. (для оценки очагов должен быть использован тот же метод обследования, что и на скрининге, если только у пациента не возникают противопоказания к использованию соответствующего метода);
* Оценка НЯ и СНЯ;
* Оценка критериев исключения;
* Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности и при отсутствии прогрессирования заболевания, третье введение препаратов химиотерапии и бевацизумаба.

**Визит 4, день 64±4, неделя 10 (цикл 4):**

Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии в принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:

* Сбор жалоб;
* Регистрация сопутствующей терапии;
* Физикальный осмотр;
* Оценка статуса по ECOG;
* Измерение массы тела;
* Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела);
* Клинический анализ крови;
* Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин);
* Оценка СКФ для коррекции дозы карбоплатина;
* Общий анализ мочи;
* Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом);
* ЭКГ;
* Оценка НЯ и СНЯ;
* Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности, четвертое введение препаратов химиотерапии и бевацизумаба;
* Оценка критериев исключения.

**Визит 5, день 85±4, неделя 13 (цикл 5):**

Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии в принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:

* Сбор жалоб;
* Регистрация сопутствующей терапии;
* Физикальный осмотр;
* Оценка статуса по ECOG;
* Измерение массы тела;
* Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела);
* Клинический анализ крови;
* Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин);
* Коагулограмма (Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО));
* Оценка СКФ для коррекции дозы карбоплатина;
* Анализ крови на уровень антител к бевацизумабу (в случае выявления антител – анализ на уровень нейтрализующих антител);
* Общий анализ мочи;
* Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом);
* ЭКГ;
* Оценка очагов с определением целевых (для количественной оценки) и нецелевых (для качественной оценки) поражений: КТ органов грудной клетки и брюшной полости (с контрастированием) + КТ (с контрастированием) или МРТ (с контрастированием) всех применимых областей с первичной опухолью и ранее выявленными метастазами или при подозрении на метастазы: головы, шеи, органов брюшной полости и малого таза, и т.д. (для оценки очагов должен быть использован тот же метод обследования, что и на скрининге, если только у пациента не возникают противопоказания к использованию соответствующего метода);
* Оценка НЯ и СНЯ;
* Оценка критериев исключения;
* Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности и при отсутствии прогрессирования заболевания, пятое введение препаратов химиотерапии и бевацизумаба.

**Визит 6, день 106±4, неделя 16 (цикл 6):**

Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии в принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:

* Сбор жалоб;
* Регистрация сопутствующей терапии;
* Физикальный осмотр;
* Оценка статуса по ECOG;
* Измерение массы тела;
* Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела);
* Клинический анализ крови;
* Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин);
* Оценка СКФ для коррекции дозы карбоплатина;
* Общий анализ мочи;
* Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом);
* ЭКГ;
* Оценка НЯ и СНЯ;
* Оценка критериев исключения;
* Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности и при отсутствии прогрессирования заболевания, шестое введение препаратов химиотерапии и бевацизумаба.

**Визит 7, день 127±4, неделя 19 (цикл 7 для бевацизумаба):**

Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии в принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:

* Сбор жалоб;
* Регистрация сопутствующей терапии;
* Физикальный осмотр;
* Оценка статуса по ECOG;
* Измерение массы тела;
* Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела);
* Клинический анализ крови;
* Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин);
* Оценка СКФ (для оценки возможности выполнения исследования и выбора контрастного препарата, если планируется выполнение КТ или МРТ с контрастированием);
* Анализ крови на уровень антител к бевацизумабу (в случае выявления антител – анализ на уровень нейтрализующих антител);
* Общий анализ мочи;
* Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом);
* ЭКГ;
* Оценка очагов с определением целевых (для количественной оценки) и нецелевых (для качественной оценки) поражений: КТ органов грудной клетки и брюшной полости (с контрастированием) + КТ (с контрастированием) или МРТ (с контрастированием) всех применимых областей с первичной опухолью и ранее выявленными метастазами или при подозрении на метастазы: головы, шеи, органов брюшной полости и малого таза, и т.д. (для оценки очагов должен быть использован тот же метод обследования, что и на скрининге, если только у пациента не возникают противопоказания к использованию соответствующего метода);
* Оценка НЯ и СНЯ;
* Оценка критериев исключения;
* Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности и при отсутствии прогрессирования заболевания, седьмое введение бевацизумаба.

**Визит 8, день 148±4, неделя 22 (цикл 8 для бевацизумаба):**

Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии с принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:

* Сбор жалоб;
* Регистрация сопутствующей терапии;
* Физикальный осмотр;
* Оценка статуса по ECOG;
* Измерение массы тела;
* Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела);
* Клинический анализ крови;
* Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин);
* Общий анализ мочи;
* Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом);
* ЭКГ;
* Оценка НЯ и СНЯ;
* Оценка критериев исключения;
* Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности и при отсутствии прогрессирования заболевания, очередное введение бевацизумаба.

**Визит 9, день 169±4, неделя 25 (цикл 9 для бевацизумаба)**

Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии с принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:

* Сбор жалоб;
* Регистрация сопутствующей терапии;
* Физикальный осмотр;
* Оценка статуса по ECOG;
* Измерение массы тела;
* Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела);
* Клинический анализ крови;
* Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин);
* Коагулограмма (Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО));
* Анализ крови на уровень антител к бевацизумабу (в случае выявления антител – анализ на уровень нейтрализующих антител);
* Оценка СКФ (для оценки возможности выполнения исследования и выбора контрастного препарата, если планируется выполнение КТ или МРТ с контрастированием);
* Общий анализ мочи;
* Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом);
* ЭКГ;
* Оценка очагов с определением целевых (для количественной оценки) и нецелевых (для качественной оценки) поражений: КТ органов грудной клетки и брюшной полости (с контрастированием) + КТ (с контрастированием) или МРТ (с контрастированием) всех применимых областей с первичной опухолью и ранее выявленными метастазами или при подозрении на метастазы: головы, шеи, органов брюшной полости и малого таза, и т.д. (для оценки очагов должен быть использован тот же метод обследования, что и на скрининге, если только у пациента не возникают противопоказания к использованию соответствующего метода);
* Оценка НЯ и СНЯ;
* Оценка критериев исключения;
* Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности и при отсутствии прогрессирования заболевания, очередное введение бевацизумаба;

При сохранении клинической пользы от лечения бевацизумабом пациент информируется о продолжении участия в продленной части исследования.

**Продленная часть исследования (начиная с цикла 10, неделя 28) и период последующего наблюдения и терапии (визиты 19+)**

В случае, если пациенту после 6 месяцев лечения все еще показан бевацизумаб, пациент переходит в продленную часть (до визита 18 включительно) и далее в период последующего наблюдения и терапии (визиты 19+) монотерапии исследуемым препаратом RPH-001 или препаратом сравнения Авастин® в соответствии с рандомизационным кодом в заслепленном (до получения результатов основной части исследования) режиме до прогрессирования заболевания (в соответствии с критериями ответа солидных опухолей [response evaluation criteria in solid tumors, RECIST версии 1.1] и/или развития неприемлемой токсичности и/или решения исследователя о необходимости выведения пациента из исследования в интересах пациента и/или отзыва информированного согласия или смерти пациента, в зависимости от того, что произойдет раньше. В продленной части исследования и в периоде последующего наблюдения и терапии продолжается (в заслепленном режиме) введение бевацизумаба каждые 3 недели (с окном ±4 дня). После получения результатов окончательного анализа эффективности, в случае доказательства эквивалентности исследуемого препарата RPH-001 препарату сравнения Авастин® на ближайшем визите пациентам в рамках продленной части исследования будет предложено перейти с лечения препаратом сравнения Авастин® на лечение препаратом RPH-001. При отказе пациента от такого перевода пациент прекращает терапию в рамках исследования. После этого для оценки дожития с пациентом будет поддерживаться телефонный контакт каждые 2 месяца (±14 дней) до 12 месяцев от момента рандомизации..

**Визиты 10 (день 190±4, неделя 28), 11 (день 211±4, неделя 31), 13 (день 253±4, неделя 37), 14 (день 274, ±4 неделя 40), 16 (день 316±4, неделя 46) и 17 (день 337±4, неделя 49):**

Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии с принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:

* Сбор жалоб;
* Регистрация сопутствующей терапии;
* Физикальный осмотр;
* Оценка статуса по ECOG;
* Измерение массы тела;
* Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела);
* Клинический анализ крови;
* Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин);
* Общий анализ мочи;
* Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом);
* Оценка НЯ и СНЯ;
* Оценка критериев исключения;
* Разослепление врача-исследователя и пациента в случае подтверждения эквивалентности препарата RPH-001 препарату Авастин® по результатам основной части исследования. После такого подтверждения предложение пациентам, получавшим Авастин®, продолжить лечение препаратом RPH-001;
* Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности и при отсутствии прогрессирования заболевания, очередное введение бевацизумаба.

**Визиты 12 (день 232±4, неделя 34), 15 (день 295±4, неделя 43) и 18 (день 358±4, неделя 52):**

Обследование и лечение пациентов в рамках каждого цикла может быть проведено в ходе госпитализации, в формате дневного стационара или амбулаторно (в соответствии с принятой практикой в клиническом центре). Перечень проводимых процедур исследования:

* Сбор жалоб;
* Регистрация сопутствующей терапии;
* Физикальный осмотр;
* Оценка статуса по ECOG;
* Измерение массы тела;
* Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела);
* Клинический анализ крови;
* Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин);
* Коагулограмма (Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО));
* Оценка СКФ (для оценки возможности выполнения исследования и выбора контрастного препарата, если планируется выполнение КТ или МРТ с контрастированием);
* Общий анализ мочи;
* Тест на беременность (для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом);
* Оценка очагов с определением целевых (для количественной оценки) и нецелевых (для качественной оценки) поражений: КТ органов грудной клетки и брюшной полости (с контрастированием) + КТ (с контрастированием) или МРТ (с контрастированием) всех применимых областей с первичной опухолью и ранее выявленными метастазами или при подозрении на метастазы: головы, шеи, органов брюшной полости и малого таза, и т.д. (для оценки очагов должен быть использован тот же метод обследования, что и на скрининге, если только у пациента не возникают противопоказания к использованию соответствующего метода);
* Оценка НЯ и СНЯ;
* Оценка критериев исключения;
* Разослепление врача-исследователя и пациента в случае подтверждения эквивалентности препарата RPH-001 препарату Авастин® по результатам основной части исследования. После такого подтверждения предложение пациентам, получавшим Авастин®, продолжить лечение препаратом RPH-001;
* Если допустимо с учетом наличия и выраженности токсичности и при отсутствии прогрессирования заболевания, очередное введение бевацизумаба;

На Визитах 15 (день 295±4, неделя 43) и 18 (день 358±4, неделя 52) в дополнение к указанным для этих визитов процедурам выполняется анализ крови на уровень антител к бевацизумабу (в случае выявления антител – анализ на уровень нейтрализующих антител), а на Визите 18 также ЭКГ.

После завершения участия пациента в продленной части исследования (т.е. есть после прохождения процедур Визита 18), если пациенту все еще будет показан бевацизумаб, в рамках периода последующего наблюдения и терапии он будет обеспечиваться исследуемым препаратом RPH-001/препаратом сравнения Авастин до тех пор, пока будет сохраняться польза для пациента от такого лечения по мнению лечащего врача. В периоде последующего наблюдения и терапии продолжаются (в заслепленном режиме) введения бевацизумаба каждые 3 недели (с окном ±4 дня). После получения результатов окончательного анализа эффективности по результатам основной части исследования, в случае доказательства эквивалентности исследуемого препарата RPH-001 препарату сравнения Авастин® на ближайшем визите пациентам в рамках продленной части исследования будет предложено перейти с лечения препаратом сравнения Авастин® на лечение препаратом RPH-001. При отказе пациента от такого перевода пациент прекращает терапию в рамках исследования.

В случае, если эквивалентность исследуемого препарата препарату сравнения по результатам основной части исследования не будет доказана, пациенты прекращают терапию в рамках исследования. После прекращения терапии для оценки дожития с пациентом будет поддерживаться телефонный контакт каждые 2 месяца (±14 дней) до 12 месяцев от момента рандомизации.

Все обследования и сопутствующая терапия после завершения участия пациента в исследовании будут осуществляться по обеспечению через систему здравоохранения (в рамках рутинной клинической практики).

**Визиты последующего наблюдения и терапии (начиная с цикла 19, неделя 55, день 379±4, каждые 3 недели ±4 дня):**

* Перед введением бевацизумаба выполняются следующие процедуры:
* Сбор жалоб;
* Измерение массы тела;
* Регистрация сопутствующей терапии;
* Физикальный осмотр;
* Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела);
* Оценка функционального статуса по ECOG;
* Разослепление врача-исследователя и пациента в случае подтверждения эквивалентности препарата RPH-001 препарату Авастин® по результатам основной части исследования. После такого подтверждения предложение пациентам, получавшим Авастин®, продолжить лечение препаратом RPH-001;
* Оценка НЯ/СНЯ;
* Оценка критериев исключения.

Обследование пациента в рамках периода продленного наблюдения и терапии дополнительно к указанному выше обследованию будет производиться в соответствии со стандартами рутинной практики в исследовательском центре.

**Контакт оценки дожития**

В случае досрочного выбытия пациента из исследования с пациентом будет поддерживаться телефонный контакт каждые 2 месяца (±14 дней) до 12 месяцев от момента рандомизации.

**Внеплановый визит**

На внеплановых визитах в обязательном порядке выполняются следующие процедуры:

* Сбор жалоб;
* Регистрация сопутствующей терапии;
* Физикальный осмотр;
* Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела);
* Оценка НЯ/СНЯ;
* Оценка критериев исключения.

По назначению исследователя при необходимости могут быть выполнены любые предусмотренные протоколом исследования дополнительные процедуры или процедуры согласно рутинной практике учреждения.

**Визит преждевременного завершения участия в исследовании (Не более 21 дня от момента принятия решения о завершении пациентом исследования)**

* Сбор жалоб;
* Регистрация сопутствующей терапии;
* Физикальный осмотр;
* Оценка статуса по ECOG;
* Измерение массы тела;
* Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела);
* Клинический анализ крови;
* Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина креатинин);
* Общий анализ мочи;
* ЭКГ;
* Оценка НЯ и СНЯ;
* Оценка критериев исключения.

На визите преждевременного завершения участия в исследовании могут выполняться также другие процедуры исследования по клиническим показаниям (по решению врача-исследователя), в т.ч. визуализационные методики.

## Меры, направленные на минимизацию субъективности

Запланировано рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование в параллельных группах.

Рандомизация (случайное распределение пациентов в группы исследования) будет проводиться в соотношении 1:1 по предварительно сгенерированному блоковым методом (с переменной величиной блока) рандомизационному листу с использованием электронной системы рандомизации со стратификацией по трем параметрам: характер заболевания (впервые диагностированный или рецидивирующий неплоскоклеточный НМРЛ), пол (мужской/женский) и курение (группа высокого риска по курению: стаж курения 20 пачка/лет и более, продолжающие курить пациенты или пациенты, бросившие курить менее чем за 15 лет до визита рандомизации; группа низкого риска по курению: пациенты, которые никогда не курили или бросили курить более чем за 15 лет до визита рандомизации).

С целью объективизации анализа результатов КТ и МРТ и оценки опухолевого ответа на терапию во всех временных точках, в исследовании будет задействован Центральный независимый комитет по пересмотру КТ/МРТ изображений. Данные КТ и МРТ, после соответствующей обработки и удаления персональной информации, будут направляться в Комитет. Комитет предоставит в центры детальное руководство по проведению данной процедуры.

## Схема применения исследуемых препаратов и сопутствующих химиотерапевтических препаратов

Соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения по данным скринингового обследования пациенты будут рандомизированы в одну из групп терапии:

* RPH-001 в дозе 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии;
* Авастин® в дозе 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии.

Продолжительность участия в основной части исследовании каждого пациента – не более 6 месяцев от момента рандомизации. В случае, если пациенту после 6 месяцев лечения все еще показан бевацизумаб, пациент переходит в продленную часть (еще 6 месяцев) и далее в период последующего наблюдения и терапии (визиты 19+) – монотерапии исследуемым препаратом или препаратом сравнения в соответствии с рандомизационным кодом в заслепленном (до получения результатов основной части исследования) режиме до прогрессирования заболевания (в соответствии с критериями ответа солидных опухолей [response evaluation criteria in solid tumors, RECIST версии 1.1] и/или развития неприемлемой токсичности и/или решения исследователя о необходимости выведения пациента из исследования в интересах пациента и/или отзыва информированного согласия или смерти пациента, в зависимости от того, что произойдет раньше. В случае доказательства эквивалентности исследуемого препарата препарату сравнения по результатам основной части исследования, в рамках продленной части либо после ее завершения (визиы 19+) исследователь и пациент будут расслеплены, пациентам, получающим препарат сравнения Авастин®, будет предложено продолжить лечение препаратом RPH-001. В случае отказа от перевода на лечение препаратом RPH-001 пациент прекращает терапию в рамках исследования, однако для оценки дожития с пациентом будет поддерживаться телефонный контакт каждые 2 месяца (±14 дней) до 12 месяцев от момента рандомизации.

В случае, если эквивалентность исследуемого препарата препарату сравнения по результатам основной части исследования не будет доказана, а также после исключения пациента из исследования по другим причинам, пациенты будут получать стандартную терапию зарегистрированными препаратами по обеспечению через систему здравоохранения.

В обеих группах лечение исследуемым препаратом или препаратом сравнения будет начато параллельно с химиотерапией, включающей:

* Паклитаксел в дозе 175 мг/м2 в виде внутривенной инфузии продолжительностью 3 часа в день 1 каждого 21-дневного цикла (от 4 до 6 циклов). Допускается снижение дозы с учетом выраженности токсических проявлений;
* Карбоплатин AUC 6 мг/мл/мин в/в инфузия продолжительностью 15-30 минут сразу после завершения инфузии паклитаксела (от 4 до 6 циклов). Допускается снижение дозы с учетом выраженности токсических проявлений.

Информация о коррекции дозы препаратов при развитии токсических эффектов приведена в Разделе 6.2.

В период химиотерапии исследуемый препарат или препарат сравнения будут вводиться в дни введения препаратов химиотерапии. Лечение исследуемым препаратом/препаратом сравнения будет продолжено до прогрессирования заболевания (в соответствии с критериями RECIST версии 1.1) и/или развития неприемлемой токсичности и/или решения исследователя о необходимости выведения пациента из исследования в интересах пациента и/или отзыва информированного согласия или смерти пациента, в зависимости от того, что произойдет раньше.

## Лекарственная форма, упаковка и маркировка препаратов, используемых в исследовании

Для целей клинического исследования будут использованы препараты промышленных серий в заводской упаковке. На каждую упаковку дополнительно к заводской этикетке, содержащей информацию о названии, лекарственной форме, способе введения, составе, номере серии, сроке годности и производителе лекарственного препарата (наименование и контактная информация спонсора исследования), будет наклеен стикер с указанием следующей информации: надпись «только для клинических исследований», номер протокола клинического исследования, идентификационный код пациента, номер визита, ФИО исследователя, номер исследовательского центра.

Исследуемый препарат и препарат сравнения будут поставляться в одинаковых картонных упаковках, содержащих по 1 флакону с препаратом, а также инструкцию по применению. Сопутствующие химиотерапевтические препараты будут поставляться в заводских картонных упаковках, содержащих по 1 флакону с препаратом, а также инструкцию по применению. На упаковках всех используемых в исследовании препаратов будет указана следующая информация:

* наименование и контактные данные спонсора;
* лекарственная форма, способ введения;
* номер серии и/или код, позволяющие идентифицировать содержимое по упаковке;
* идентификационный (рандомизационный) номер испытуемого лица;
* указания по применению;
* надпись: "Только для клинических исследований";
* фамилия и инициалы исследователя;
* код клинического исследования;
* условия хранения;
* срок использования в месяцах/годах (дата истечения срока годности, срок годности или дата повторного контроля при необходимости);
* номер пациента;
* дата и номер визита.

## Продолжительность участия пациентов в исследовании

Продолжительность участия в основной части исследовании каждого пациента – не более 6 месяцев от момента рандомизации. В случае, если пациенту после 6 месяцев лечения все еще показан бевацизумаб, пациент переходит в продленную часть (еще 6 месяцев) и далее в период последующего наблюдения и терапии (визиты 19+) – монотерапии исследуемым препаратом или препаратом сравнения в соответствии с рандомизационным кодом в заслепленном (до получения результатов основной части исследования) режиме до прогрессирования заболевания (в соответствии с критериями ответа солидных опухолей [response evaluation criteria in solid tumors, RECIST версии 1.1] и/или развития неприемлемой токсичности и/или решения исследователя о необходимости выведения пациента из исследования в интересах пациента и/или отзыва информированного согласия или смерти пациента, в зависимости от того, что произойдет раньше. В случае доказательства эквивалентности исследуемого препарата препарату сравнения по результатам основной части исследования, в рамках продленной части либо после ее завершения (визиы 19+) исследователь и пациент будут расслеплены, пациентам, получающим препарат сравнения Авастин®, будет предложено продолжить лечение препаратом RPH-001. В случае отказа от перевода на лечение препаратом RPH-001 пациент прекращает терапию в рамках исследования, однако для оценки дожития с пациентом будет поддерживаться телефонный контакт каждые 2 месяца (±14 дней) до 12 месяцев от момента рандомизации.

В случае, если эквивалентность исследуемого препарата препарату сравнения по результатам основной части исследования не будет доказана, а также после исключения пациента из исследования по другим причинам, пациенты будут получать стандартную терапию зарегистрированными препаратами по обеспечению через систему здравоохранения.

.

## Правила остановки частей клинического исследования и (или) клинического исследования в целом

Исследование может быть остановлено по следующим основаниям:

1. По инициативе спонсора:
2. получение новых токсикологических или фармакологических данных, или данных о СНЯ, которые заставляют пересмотреть ранее проведенную оценку пользы/риска участия в исследовании;
3. частота НЯ и/или их тяжесть не позволяют продолжать исследование;
4. В продленной части исследования и в периоде последующего наблюдения и терапии – недоказательство эквивалентности исследуемого препарата и препарата сравнения по результатам основной части;
5. иные причины, включая административные.
6. По инициативе исследователя: частота НЯ и/или их тяжесть недопустимо повышает риск от участия пациентов в исследовании.
7. По решению регуляторных органов.

При преждевременной остановке исследования спонсор обязан уведомить об этом персонал исследовательских центров, а также регуляторные органы, с указанием причины преждевременного прекращения исследования.

Правила остановки исследования для каждого участника исследования перечислены в Разделе 5.3.

## Процедуры учета исследуемых лекарственных препаратов

В исследовательские центры будет поставлено количество препаратов исследования (RPH-001, Авастин®), а также препаратов химиотерапии (карбоплатина и паклитаксела), достаточное для проведения исследования с учетом запланированного для рандомизации количества пациентов.

Ответственный сотрудник исследовательского центра ведет журнал учета препаратов исследования, в котором отмечается поступление препаратов в центр, выдача препаратов участникам исследования, возврат неиспользованного препарата. Также отмечаются условия хранения. Препараты исследования могут использоваться только в целях данного клинического исследования.

Сотрудники спонсора или регуляторных органов при мониторинге/аудите исследовательского центра могут проверить журнал учета препаратов, а также наличие препаратов. Препараты должны храниться с соблюдением условий хранения в комнате, доступ в которую есть только у сотрудников исследовательского центра, ответственных за распределение препарата.

## Хранение рандомизационных кодов и процедуры их раскрытия

Рандомизационный код пациента будет приведен в расслепленном листе рандомизации (доступном только для расслепленных сотрудников Спонсора/КИО) и может указываться в расслепленных документах, предназначенных для использования вне исследовательского центра (например, расслепленное сообщение о СНЯ для регуляторных органов).

В центре будет использоваться заслепленный рандомизационный номер, который не содержит в себе указания на группу лечебного назначения. Присвоенный рандомизационный номер пациента вносится в эИРК и соответствующие формы в центре и используется, наряду со скрининговым номером, для заслепленной идентификации пациента. Рандомизационный номер пациента в ходе исследования не меняется.

План и лист рандомизации будут храниться у расслепленного представителя Спонсора/КИО, при этом всеми уполномоченными расслепленными сотрудниками будут применяться адекватные меры безопасности, направленные на предотвращение случайного расслепления (описанные в стандартных процедурах спонсора/КИО).

В системе IWRS будет предусмотрена возможность экстренного расслепления рандомизационного кода уполномоченным представителем центра, при этом порядок и пути информирования о произошедшем экстренном расслеплении будут описаны в руководстве по работе с системой IWRS. В случае недоступности системы IWRS и необходимости экстренного расслепления рандомизационного кода пациента с целью обеспечения его безопасности / предотвращения угрозы его жизни в руководстве будет предусмотрен прямой контакт расслепленного сотрудника Спонсора/КИО, отвечающего за экстренное Разослепление путем прямого доступа к листу рандомизации.

Расслепленный сотрудник исследовательского центра, проводящий инфузии исследуемого препарата / препарата сравнения, ни при каких обстоятельствах (включая экстренное Разослепление) не должен сообщать остальным (заслепленным) сотрудникам исследовательского центра информацию о рандомизационном коде. Раскрытие рандомизационного кода во всех случаях должно следовать описанной выше процедуре, то есть проводиться либо через систему IWRS, либо через уполномоченного расслепленного сотрудника Спонсора/КИО.

## Перечень данных, регистрируемых в индивидуальной регистрационной карте (без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных

Все данные, получаемые в рамках настоящего клинического исследования, будут предварительно регистрироваться в письменном и/или электронном виде (в зависимости от того, что применимо в конкретной медицинской организации) в первичной медицинской документации, с последующим внесением данных в эИРК. Никакие данные не будут регистрироваться непосредственно в эИРК без предварительной регистрации в первичной документации.

# Критерии включения, невключения и исключения участников

## Критерии включения

Пациенты должны соответствовать следующим критериям включения:

1. Добровольно подписанное информированное согласие на участие в исследовании;

2. Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше на момент скрининга;

3. Способность и желание понять и соблюдать требования протокола;

4. Впервые диагностированный или рецидивирующий неплоскоклеточный НМРЛ, подтвержденный гистологически или цитологически;

5. Для больных с рецидивирующим неплоскоклеточным НМРЛ – оперативное лечение основного заболевания в анамнезе и давность адъювантной или неоадъювантной химиотерапии не менее 6 мес. на момент включения в скрининговый период;

6. Стадия рака легкого IIIB или IV (версия 7 международной классификации стадий злокачественных новообразований (tumor, nodus и metastasis, TNM, приложение 1, Раздел 15.1);

7. Статус по шкале оценки общего состояния онкологического больного (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0–I;

8. Ожидаемая продолжительность жизни на момент рандомизации 6 мес. и более;

9. Наличие, как минимум, одного измеримого очага опухоли в соответствии с критериями RECIST версии 1.1;

10. У женщин, способных к деторождению, на скрининге должен быть получен отрицательный результат теста на беременность (кроме женщин после хирургической стерилизации или с длительностью периода менопаузы более 2 лет);

11. Для женщин, способных к деторождению и для мужчин – согласие на соблюдение эффективной контрацепции (в соответствии с Разделом 6.4 протокола исследования) на всем протяжении исследования, начиная с даты подписания согласия до введения первой дозы препарата и, как минимум, в течение 6 мес. после введения последней дозы исследуемого препарата/препарата сравнения.

## Критерии невключения участников

Пациенты не могут быть включены в исследование при наличии хотя бы одного из следующих критериев невключения:

1. Беременные женщины;

2. Женщины в период кормления грудью;

3. Ранее проводившаяся терапия бевацизумабом или другими антиангиогенными препаратами;

4. Повышенная чувствительность к препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или к другим рекомбинантным человеческим или приближенным к человеческим антителам;

5. Гиперчувствительность к таксанам, препаратам платины, рентген-контрастным веществам, препаратам, используемым для премедикации в рамках протокола (дексаметазон, дифенгидрамин, ранитидин) или вспомогательным веществам используемых в исследовании лекарственных препаратов;

6. Плоскоклеточный НМРЛ, мелкоклеточный рак легкого или иные отличные от неплоскоклеточного НМРЛ варианты рака легкого, в т.ч. смешанные варианты опухоли;

7. Компрессия опухолью крупных кровеносных сосудов или прорастание в сосуды, или распад опухоли;

8. Наличие в опухоли мутаций, определяющих чувствительность опухоли к таргетной терапии (определение мутаций осуществляется по назначению врача-исследователя);

9. Любое другое онкологическое заболевание в течение 5 лет до скрининга, кроме следующих излеченных видов рака: протокового рака in situ, рака шейки матки in situ, базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи;

10. Единственное визуализируемое опухолевое поражение в виде метастатического асцита, выпота в плевральную полость или полость перикарда, остеобластических костных метастазов, ракового лимфангита легких;

11. Метастазы в центральную нервную систему, в т.ч. в анамнезе;

12. Подтвержденная врожденная или приобретенная коагулопатия;

13. Прием антикоагулянтов, ацетилсалициловой кислоты, антиагрегантов, противоопухолевых средств или лечение этими препаратами менее 1 мес. до рандомизации, а также применение лучевой терапии или других методов лечения основного заболевания менее 1 мес. до рандомизации;

15. Гормональная терапия в течение 21 дня до рандомизации;

16. Клинически значимые кровотечения в анамнезе, включая кровохарканье и длительные носовые кровотечения (в анамнезе более, чем 2,5 мл крови на событие за последние 3 мес. или коагуляционные нарушения (МНО > 1,5 и АЧТВ выше верхних границ нормы);

17. Большие хирургические вмешательства в течение 28 дней до рандомизации;

18. Абсолютное содержание нейтрофилов < 1,5\*109/л;

19. Количество тромбоцитов < 100\*109/л;

20. Уровень гемоглобина < 90 г/л;

21. Уровень креатинина ≥ 1,5 верхних границ нормы;

22. Уровень билирубина ≥ 1,5 верхних границ нормы;

23. Уровень АЛТ или АСТ ≥ 2,5 верхних границ нормы (≥ 5 для больных с метастазами в печень);

24. Уровень ЩФ ≥ 5 верхних границ нормы;

25. Печеночная недостаточность (цирроз печени, хроническая алкогольная интоксикация, интоксикация лекарственными препаратами, поражения вирусными гепатитами);

26. Протеинурия по анализу тест-полоски ≥ 2+ (приемлемый уровень - 0, либо следы, либо 1+), если по тест-полоске >1+, собирается суточный анализ мочи для определения уровня белка. Уровень белка в моче должен быть не более 0,3 г/л;

27. Артериальные тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе;

28. Венозные тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе;

29. Декомпенсированный сахарный диабет;

30. Клинически значимые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца или хроническая сердечная недостаточность II-IV классов по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов (New York Heart Association, NYHA);

31. Наличие незаживающих ран кожи или слизистых;

32. Активные эрозивно-язвенные поражения ЖКТ;

33. Неконтролируемая артериальная гипертензия (или систолическое АД выше 150 мм.рт.ст. или диастолическое АД выше 100 мм.рт.ст);

34. Перфорации стенки желудка или кишечника в анамнезе;

35. Синдром задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ);

36. Участие пациента в любом другом клиническом исследовании в течение 90 дней до включения в исследование;

37. Состояния, препятствующие соблюдению пациентом правил участия в исследовании (деменция, неврологические или психические заболевания, наркомания, алкоголизм и др.);

38. Нейропатия II–IV стадий по общей терминологии критериев нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE, версия 5.0);

39. Острые инфекционные заболевания, требующие активного химиотерапевтического или хирургического вмешательства на момент включения;

40. Очаги хронической инфекции, с большой вероятностью требующие периодического активного медикаментозного или хирургического вмешательства в течение исследования;

41. Положительные результаты анализов на HBs-Ag, anti-HCV, анти-ВИЧ или сифилис;

42. Невозможность внутривенного введения лекарственных препаратов.

## Критерии прекращения терапии и исключения участников

Лечение пациента прекращается в следующих случаях:

1. Исследователем принято решение, что лечение следует прекратить в интересах самого пациента;

2. Индивидуальная непереносимость препаратов исследования;

3. Развитие НЯ/СНЯ, которое требует обследования и/или лечения, оказывающего значимое влияние на процедуры настоящего исследования;

4. Развитие токсичности, требующей отмены исследуемого препарата/препарата сравнения либо коррекции дозы карбоплатина или паклитаксела более двух раз или необходимость сдвига планового срока введения карбоплатина с паклитакселом более чем на 2 недели;

5. Невозможность проведения, как минимум, 4 циклов химиотерапии карбоплатином и паклитакселом;

6. Невозможность выполнения предусмотренных протоколом лучевых методов оценки статуса заболевания (в частности, в связи с развитием почечной недостаточности);

7. Пациент не соблюдает правила участия в исследовании;

8. В случае ошибочного включения (например, пациент был включен с нарушением критериев включения/невключения протокола) лечение пациента прекращается по решению Спонсора;

9. Наступление беременности;

10. Пациент получает/нуждается в дополнительном лечении, которое может повлиять на результат исследования или безопасность пациента (см. раздел «запрещенная сопутствующая терапия»);

11. В продленной части исследования и в периоде последующего наблюдения и терапии в случае подтверждения эквивалентности исследуемого препарата препарату сравнения по результатам основной части исследования – отказ пациента от перевода с терапии препаратом Авастин на терапию препаратом RPH-001;

12. Иные состояния или события, требующие, по мнению врача-исследователя, прекращения терапии.

В случае, если врач принимает решение прекратить лечение пациента в рамках данного исследования, пациенту должен быть проведен визит преждевременного завершения в срок не позднее 21 дня с момента принятия решения об исключении пациента или не позднее начала следующей линии противоопухолевой терапии

**Пациенты прекращают участие в исследовании в следующих случаях:**

1. Отзыв информированного согласия (нежелание пациента продолжать участие в исследовании);
2. Прекращение исследования в целом (см. Раздел 4.7).

# Сведения об используемых в клиническом исследовании лекарственных препаратах

## Препараты, используемые в исследовании

### Исследуемый препарат

***Рабочее наименование:*** RPH-001

***МНН****:* бевацизумаб

***Лекарственная форма:*** RPH-001 выпускается в виде стерильного концентрата для приготовления раствора для инъекций в одноразовых стеклянных флаконах (I EP класса, гидролитическое стекло), который содержит номинальное количество: 100 мг RPH-001 в объеме 4 мл (концентрация 25 мг / мл, осмолярность 320 мосм / л).

Вспомогательные вещества: 14 мМ фосфат, 7,5 мМ цитрат, 80 мМ NaCl, 1,2% маннит, 0,04%, Твин 20, рН 5,2, вода для инъекций.

***Описание: л***екарственный продукт представляет собой прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный стерильный жидкий раствор, который перед введением необходимо разбавить в 0,9% растворе хлорида натрия.

***Путь введения:*** препарат вводят только в виде внутривенных капельных инфузий. Нельзя вводить препарат внутривенно струйно!

***Форма выпуска:*** препарат поставляется в стеклянных флаконах. Каждый флакон, содержащий 4 мл стерильного раствора RPH-001, снабжен этикеткой и упакован в картонную коробку.

***Условия хранения*:** Флаконы с препаратом RPH-001 должны храниться при температуре 2−8°C в защищенном от света месте в оригинальной картонной упаковке. Запрещено замораживать или встряхивать концентрат и раствор препарата RPH-001.

**Срок годности**

2 года. Срок годности будет определяться для каждой наработанной серии в соответствии с актуальными данными по стабильности.

### Препарат сравнения

***Торговое наименование:*** Авастин®

***МНН:*** бевацизумаб

***Лекарственная форма:*** концентрат для приготовления раствора дли инфузий

***Состав:***

1 флакон содержит:

активное вещество: бевацизумаб - 100 мг (концентрация во флаконе 100 мг/4 мл)/ 400 мг (концентрация во флаконе 400 мг/16 мл);

вспомогательные вещества: α,α-трегалозы дигидрат – 240,0/960,0 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат – 23,2/92,8 мг, натрия гидрофосфат безводный – 4,8/19,2 мг, полисорбат 20 – 1,6/6,4 мг, вода для инъекций до 4,0/16,0 мл.

***Описание:*** прозрачная или опалесцирующая, бесцветная или слегка коричневая жидкость.

***Путь введения:*** Препарат Авастин® вводят только внутривенно капельно; вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя! Препарат Авастин® не предназначен для интравитреального введения.

***Форма выпуска:***

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 бутилкаучука, ламинированного фторполимелром, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой. 1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Условия хранения:**

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

Не замораживать

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности:**

2 года. Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### Препарат сопутствующей химиотерапии: паклитаксел

***МНН:*** паклитаксел

***Лекарственная форма:*** концентрат для приготовления раствора дли инфузий

***Состав:***

1 мл содержит:

Действующее вещество: паклитаксел (полусинтетический) – 6 мг

вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная – 0,5 мг, этанол – 0,5 мг, макрогола глицерилрицинолеат – до 1 мл.

***Описание:*** маслянистая прозрачная бесцветная или желтоватая жидкость.

***Путь введения:*** Препарат вводят путем внутривенных инфузий.

***Форма выпуска:***

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 6 мг/мл.

По 5 мл, 16,7 мл, 25 мл, 35 мл, 43,33 мл или 50 мл во флаконы соответствующего объема из бесцветного стекла, укупоренные пробками из бромбутилкаучука или другой резины и обкатанные колпачками алюминиевыми или комбинированными, или алюмопластиковыми, или алюминиевыми с полимерной насадкой или крышкой с контролем первого вскрытия или без. Допускается покрытие флаконов прозрачной пленкой из п/э.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

**Условия хранения:**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности:**

2 года. Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

По рецепту

### Препарат сопутствующей химиотерапии: карбоплатин

***МНН:*** карбоплатин

***Лекарственная форма:*** концентрат для приготовления раствора дли инфузий

***Состав:***

1 мл содержит:

Действующее вещество: карбоплатин (в перерасчете на 100% вещество) – 10,0 мг

Вспомогательное вещество: вода для инъекций до 1 мл.

***Описание:*** прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

***Путь введения:*** Препарат вводят только внутривенно капельно.

***Форма выпуска:***

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл.

*Первичная упаковка лекарственного препарата*. По 5 мл, 15 мл, 25 мл, 45 мл или 60 мл препарата в стеклянные флаконы типа 1, герметично укупоренные пробками из бромбутиловой, хлорбутиловой или другой резины, и закрытые алюминиевыми колпачками типа «flip-off» или алюминиевыми колпачками с защитными полимерными крышками/дисками. На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся. Допускается покрытие флаконов прозрачной пленкой из п/э.

*Вторичная упаковка лекарственного препарата.* По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

Пачки помещают в групповую упаковку

**Условия хранения:**

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 15 до 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Не замораживать!

**Срок годности:**

2 года. Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

По рецепту

## Особенности использования препаратов исследования

### Премедикация

При использовании исследуемого препарата и препарата сравнения премедикация не требуется

### Правила введения исследуемого препарата и препарата сравнения

Исследуемый препарат RPH-001 и препарат сравнения Авастин® вводят только в виде внутривенных капельных инфузий. Необходимое количество исследуемого препарата RPH-001/препарата Авастин® разводят до требуемого объема 0,9% раствором натрия хлорида с соблюдением правил асептики. Концентрация бевацизумаба в приготовленном растворе должна находиться в пределах 1,4–16,5 мг/мл. Первую внутривенную инфузию препарата проводят в течение не менее 90 мин перед введением химиопрепаратов. Если пациент хорошо переносит первую инфузию препарата RPH-001, то последующие инфузии можно проводить сначала в течение не менее 60 мин, а все последующие сократить до 30 мин.

Нельзя вводить или смешивать препараты RPH-001 и Авастин® с растворами декстрозы!

### Режим дозирования исследуемого препарата и препарата сравнения

**Исследуемый препарат RPH-001:** в дозе 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии;

**Препарат сравнения Авастин®:** в дозе 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии.

Лечение исследуемым препаратом/препаратом сравнения будет продолжено до прогрессирования заболевания (в соответствии с критериями ответа солидных опухолей [response evaluation criteria in solid tumors, RECIST версии 1.1] и/или развития неприемлемой токсичности и/или решения исследователя о необходимости выведения пациента из исследования в интересах пациента и/или отзыва информированного согласия или смерти пациента, в зависимости от того, что произойдет раньше.

Не рекомендуется снижать дозу бевацизумаба из-за НЯ. В случае необходимости лечение препаратами RPH-001 или Авастин® следует полностью прекратить.

Препарат отменяют в случаях развития:

* Перфораций стенок желудочно-кишечного тракта;
* Свищей внутренних органов;
* Расхождения краев операционной раны и осложнения заживления ран, требующих медицинского вмешательства;
* Серьезных кровотечений, требующий медицинского вмешательства;
* Артериального или венозного тромбоза или эмболии;
* Гипертонического криза или гипертензивной энцефалопатии;
* Нефротического синдрома;
* СЗОЭ;
* Застойной сердечной недостаточности;
* В случаях развития тяжелой артериальной гипертонии, не поддающейся медикаментозному лечению;
* В случаях развития протеинурии средней и тяжелой степени (> 2 г/сут);
* В случаях развития тяжелых инфузионных реакций.

Если масса пациентов в ходе исследования изменяется более чем на 10% от значения на визите рандомизации, то доза RPH-001 или Авастина® для пациента должна быть рассчитана заново.

### Сведения о режимах дозирования и корректировке дозы в зависимости от выраженности токсичности препаратов сопутствующей химиотерапии

#### Паклитаксел

*Режим дозирования:* препарат будет вводиться в дозе 175 мг/м2 в виде внутривенной инфузии продолжительностью 3 ч в день 1 каждого 21-дневного цикла (от 4 до 6 циклов). Допускается снижение дозы с учетом выраженности токсических проявлений

При введении паклитаксела во избежание тяжелых реакций гиперчувствительности всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, блокаторами Н1- и Н2-гистаминовых рецепторов:

* 20 мг дексаметазона внутривенно примерно за 30–60 мин до введения препарата, 50 мг дифенгидрамина (или его эквивалент) внутривенно и 50 мг ранитидина внутривенно за 30-60 минут до введения препарата.

Паклитаксел назначается только при достижении количества нейтрофилов более 1500/мкл и тромбоцитов более 100000/мкл.

У пациентов с выявленной тяжелой нейтропенией (количество нейтрофилов < 500/мкл в течение более, чем одной недели) или с тяжелой периферической нейропатией при последующих курсах следует снизить дозу препарата на 20% (до 140 мг/м2).

В случае повышения уровня общего билирубина более 80 мкмоль/л или АЛТ/АСТ более 5 верхних границ нормы, необходимо отсрочить лечение до снижения уровня общего билирубина менее 30 мкмоль/л, а АЛТ/АСТ менее 2 верхних границ нормы. В случае повышения уровня АЛТ или АСТ до 10 ВГН и более или уровня билирубин до 5 ВГН и более дальнейшее введение препарата не показано.

При развитии нейропатии III-IV степени по CTCAE (версия 5.0), паклитаксел должен быть отменен. Также препарат должен быть отменен при развитии тяжелых реакций гиперчувствительности (генерализованная крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок), тяжелых кожных реакций (синдром Лайела, Стивенса-Джонсона), при кардиотоксических эффектах III-IV степени.

При развитии других видов токсичности III-IV степени по CTCAE (версия 5.0) возможно продолжение лечения в прежней дозе только после их разрешения или снижения до I степени, если перерыв в лечении составляет не более 2 недель от плановой даты введения. Если перерыв превышает 2 недели и пациент получил менее 4 циклов химиотерапии комбинацией паклитаксел/карбоплатин, он прекращает терапию в рамках исследования. После этого для оценки дожития с пациентом будет поддерживаться телефонный контакт каждые 2 месяца (±14 дней) до 12 месяцев от момента рандомизации.

Повышение дозы после предшествующего снижения не допускается. В рамках данного исследования допускается не более 2 эпизодов снижения дозы препаратов химиотерапии (паклитаксела, карбоплатина - обоих препаратов одновременно или любого из них по отдельности), при необходимости дальнейшего снижения дозы пациент завершает терапию в рамках исследования. После этого для оценки дожития с пациентом будет поддерживаться телефонный контакт каждые 2 месяца (±14 дней) от момента рандомизации.

#### Карбоплатин

*Режим дозирования:* карбоплатин AUC 6 мг/мл/мин (max = 900 мг) /в инфузия продолжительностью 15-30 мин сразу после завершения инфузии паклитаксела (от 4 до 6 циклов). Допускается снижение дозы с учетом выраженности токсических проявлений.

Расчет дозы препарата будет проводиться по формуле Кальверта, описывающей зависимость значений скорости клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин) и желаемой концентрации карбоплатина от времени (AUC, мг/мл\*мин):

Введение жидкости до или после применения препарата, а также форсированного диуреза не требуется.

Для пациентов, у которых наблюдаются симптомы умеренной или тяжелой гематологической токсичности (т.е. количество тромбоцитов и нейтрофильных лейкоцитов меньше 50000 и 500/мкл соответственно), последующие дозы препарата не вводятся до тех пор, пока содержание тромбоцитов не достигнет 100000/мкл, а нейтрофилов - 2000/мкл. При последующей терапии при этом следует снизить дозу на 25%.

Препарат должен быть отменен при развитии тяжелых реакций гиперчувствительности (генерализованная крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок), тяжелых кожных реакций (синдром Лайела, Стивенса-Джонсона), при кардиотоксических эффектах III-IV степени.

При развитии других видов токсичности III-IV степени по CTCAE (версия 5.0) возможно продолжение лечения в прежней дозе после их разрешения, если перерыв в лечении составляет не более 2 недель от плановой даты введения.

Повышение дозы после предшествующего снижения не допускается. В рамках данного исследования допускается не более 2 эпизодов снижения дозы препаратов химиотерапии (паклитаксела, карбоплатина - обоих препаратов одновременно или любого из них по отдельности), при необходимости дальнейшего снижения дозы пациент выбывает из исследования.

### Приготовления растворов препаратов сопутствующей химиотерапии

#### Паклитаксел

При разведении концентрата для инфузии из флакона с паклитакселом нельзя использовать иглы или подобные устройства, которые использовались с другими цитостатиками, поскольку эго может вызвать сжатие пробки, что приведет к потере стерильности раствора. Перед введением паклитаксел необходимо развести для получения готового к применению раствора для инфузии (0,3–1,2 мг/мл) с соблюдением правил асептики и используя один из следующих растворов:

* 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций;
* 5 % раствор декстрозы для инфузии;
* 5 % раствор декстрозы в 0,9% растворе натрия хлорида.

Готовый к применению раствор для инфузии следует визуально исследовать на наличие механических примесей и по изменению цвета.

После приготовления растворы для инфузии могут опалесцировать, что обусловлено составом основы-носителя и не устраняется путем фильтрования. Однако опалесценция не влияет на силу действия препарата. Раствор для инфузии следует вводить через имеющийся в инфузионной системе мембранный фильтр с размером пор < 0,22 мкм.

Растворы, полученные разведением препарата 0,9 % раствором натрия хлорида, 5% раствором декстрозы и 5% раствор декстрозы в 0,9% растворе натрия хлорида стабильны в течение 27 ч при хранении при температуре 25 ± 2°С.

При введении через такую систему заметных потерь активности препарата не наблюдается. Сообщалось о случаях выпадения осадка при введении паклигаксела путем инфузии, что происходило обычно в конце 24-часовой инфузии. Для уменьшения риска выпадения осадка паклитаксел необходимо применять сразу после разведения, следует не допускать сильного встряхивания или перемешивания раствора. Внешний вид раствора для инфузии нужно постоянно контролировать во время проведения инфузии, в случае выпадения осадка введение препарата следует прекратить.

С целью минимизации воздействия на пациентов диэтилгексилфталата (ДЕГФ), который может выделяться из инфузионных систем или другого медицинского оборудования из пластифицированного ПВХ, разбавленный раствор паклитаксела следует хранить во флаконах из материалов, не содержащих ПВХ (стекло, полипропилен), или пластиковых пакетах из материалов, не содержащих ПВХ (полипропилен, полиолефин), и вводить через инфузионные системы из полиэтилена. Использование фильтров, которые имеют встроенные короткие входные и/или выходные трубки из пластифицированного ПВХ, не приводили к значительному выщелачиванию ДЕГФ.

#### Карбоплатин

Содержимое флакона следует растворять непосредственно перед употреблением в стерильной воде для инъекций, 5% растворе декстрозы или 0,9 % растворе натрия хлорида до конечной концентрации 1,0-0,5 мг/мл. Приготовленный раствор необходимо использовать в течение 8 ч.

## Контроль комплаентности

Введение препарата проводится в присутствии исследователя в исследовательских центрах, под наблюдением медицинского персонала. В связи с этим предполагается 100% комплаентность, контроль комплаентности не предусмотрен.

## Разрешенная сопутствующая терапия

Разрешено применение любых лекарственных препаратов, кроме перечисленных в разделе 6.5.

Начиная за 4 недели до введения первой дозы препарата и, как минимум, в течение 6 мес. после введения последней дозы исследуемого препарата/препарата сравнения участницы исследования с сохраненным репродуктивным потенциалом, а также участники с сохраненным репродуктивным потенциалом, половые партнерши которых способны к зачатию, должны использовать эффективные методы контрацепции.

К эффективным методам контрацепции относятся:

* Полное воздержание;
* Пероральные контрацептивы (комбинированные препараты, содержащие прогестаген, или только прогестаген);
* Инъекционный прогестаген;
* Импланты с левоноргестрелом;
* Эстрогенсодержащее вагинальное кольцо;
* Трансдермальные пластыри с контрацептивом;
* Внутриматочное устройство (ВМУ) или внутриматочная система (ВМС), которое соответствует критериям эффективности, как указано в инструкции по применению;
* Партнер-мужчина является стерильным (вазэктомия с документально подтвержденной азооспермией) до включения женщины в исследование и при условии, что данный партнер-мужчина является единственным у этой пациентки. Для данного определения, «документально подтвержденная» имеет отношение к результату медицинского обследования исследователем/ответственным лицом пациента или обзор анамнеза пациента для оценки пригодности для включения в исследование, что получено при устном общении с пациентом или из медицинских записей пациента;
* Двойной барьерный метод: презерватив или окклюзионный колпачок (диафрагма или цервикальный/сводчатый колпачки) плюс спермицид (пенка/гель/пленка/крем/суппозиторий).

Неспособны к зачатию женщины после документированной хирургической стерилизации, а также в естественной менопаузе продолжительностью не менее 2 лет.

Мужчины, участвующие в исследовании, в течение всего периода участия в исследовании, начиная за 4 недели до введения первой дозы препарата и, как минимум, в течение 6 мес. после введения последней дозы исследуемого препарата/препарата сравнения, должны соблюдать с партнёршей адекватный метод контрацепции.

## Запрещенная сопутствующая терапия

В течение месяца до Визита 1 (рандомизация) и в течение всего участия в исследовании, пациентам запрещено принимать следующие лекарственные препараты и проводить методы лечения:

1 Антикоагулянты запрещены для всех участников исследования, кроме пациентов с подтвержденным COVID-19 с высоким риском тромботических явлений. Терапию бевацизумабом на период лечения новой коронавируской инфекции прерывать не следует, если этого не требует состояние пациента, по мнению главного исследователя. На период терапии антикоагулянтами назначают контроль АЧТВ с частотой не реже 2 раз в неделю;

2. Ацетилсалициловая кислота;

3. Антиагреганты;

4. Противоопухолевые средства, помимо предусмотренных протоколом;

5. Лучевая терапия;

6. Другие виды лечения основного заболевания, кроме предусмотренных протоколом.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов возможно только при одновременной гастропротекции и энтеропротекции (назначение ингибиторов протонной помпы и ребамипида). Для пациентов, у которых выявлены метастазы в костях, разрешено назначение бисфосфонатов или ингибиторов RANKL (например, деносумаб).

# Перечень параметров эффективности

П**ервичная конечная точка:**

Частота объективного ответа (определяемое как достижение полного или частичного ответа по критериям RECIST 1.1) через 6 месяцев, выраженная в виде относительного риска (частота объективного ответа в группе исследуемого препарата, поделенная на частоту объективного ответа в группе препарата сравнения)**.**

**Основные вторичные конечные точки:**

1. Частота объективного ответа (определяемое как достижение полного или частичного ответа по критериям RECIST 1.1) через 6 месяцев, выраженная в виде разницы рисков (частота объективного ответа в группе исследуемого препарата минус частота объективного ответа в группе препарата сравнения);

2. Общая выживаемость в течение 6 месяцев от начала лечения в каждой из групп;

3. Выживаемость без прогрессирования в течение 6 месяцев от начала лечения в каждой из групп.

**Дополнительные вторичные конечные точки:**

1. Частота объективного ответа (определяемое как достижение полного или частичного ответа по критериям RECIST 1.1) через 12 месяцев от начала лечения, выраженная в виде относительного риска (частота объективного ответа в группе исследуемого препарата, поделенная на частоту объективного ответа в группе препарата сравнения);

2. **Частота объективного ответа** (определяемое как достижение полного или частичного ответа по критериям RECIST 1.1) через 12 месяцев от начала лечения, выраженная в виде разницы рисков (частота объективного ответа в группе исследуемого препарата минус частота объективного ответа в группе препарата сравнения);

3. Общая выживаемость в течение 12 месяцев от начала лечения в каждой из групп;

4. Выживаемость без прогрессирования в течение 12 месяцев от начала лечения в каждой из групп.

## Правила оценки параметров эффективности

При определении первичной и вторичных конечных точек используются критерии RECIST 1.1. Ниже представлены определения и подходы к оценке динамики опухолевого процесса по критериям RECIST 1.1.

Для регистрации в качестве наилучшего ответа на терапию стабилизации заболевания, необходимо подтверждение ее по данным следующего КТ/МРТ исследования.

**Измеряемые очаги:**

* Объемное образование ≥ 10 мм наибольшим диаметром на аксиальной реконструкции КТ или МРТ с толщиной среза ≤ 5 мм;
* Лимфатические узлы ≥ 15 мм по короткой оси на КТ или МРТ.

Из общего количества измеряемых очагов отбираются целевые очаги, по которым в дальнейшем количественно оценивается динамика заболевания. Прочие (нецелевые очаги) оцениваются качественно.

**Критерии отбора целевых очагов:**

1. Не более 5 очагов в организме, не более 2 в одном органе (парные органы считаются одним органом);
2. Рекомендуется измерение наибольших очагов, оценка размеров которых наиболее воспроизводима;
3. Учитывается наибольший диаметр опухолевого очага (аксиальная реконструкция);
4. Учитывается размер лимфатического узла по короткой оси;
5. Продуктом всех измерений является «сумма наибольших размеров»;
6. Не следует относить к целевым очагам опухолевые образования, которые подвергались лучевому лечению;
7. Следует включать в измерение кольцо периферического контрастного усиления.
8. Все патологические опухолевые очаги, не соответствующие критериям отнесения к целевым, относятся к нецелевым.

**Правила оценки целевых образований**

* Измерения наибольшего размера производятся для каждого целевого образования;
* Лимфатические узлы измеряются по короткой оси;
* Все измерения суммарно складываются в сумму наибольших размеров;
* Если очаг слишком мал для измерения, его размер принимается за 5 мм.
* Если очаг исчез полностью, его размер считается равным 0.

Таблица 6-1. Оценка целевых образований по RECIST 1.1

|  |  |
| --- | --- |
| **Тип ответа** | **Определение** |
| Полный ответ | Исчезновение всех экстранодальных целевых образований. Все патологические лимфатические узлы должны уменьшиться < 10 мм по короткой оси в абсолютном значении. |
| Частичный ответ | Уменьшение суммы наибольших размеров очагов более чем на 30 %; для сравнения берется первичное исследование. |
| Прогрессирование заболевания | * Увеличение суммы наибольших размеров не менее чем на 20 % по сравнению с временной точкой, имеющей наименьшую сумму наибольших размеров (надир); * Также сумма наибольших размеров должна демонстрировать абсолютное увеличение размеров не менее чем на 5 мм.; * Достоверное появление нового опухолевого очага |
| Стабильный процесс | Все прочие случаи |

**Выбор исследования для сравнения**

* При неизмененном тренде сравнение производить с исходной точкой (baseline);
* При изменении тренда производить сравнение с точкой наименьших измерений (nadir).

Указанные подход схематически представлен на Рисунке 1.



Рисунок Схема выбора контрольного исследования для оценки динамики процесса

**Правила оценки динамики нецелевых образований** представлены в Таблице 6-2

Таблица 6-2. Оценка нецелевых образований по RECIST 1.1

|  |  |
| --- | --- |
| **Тип ответа** | **Определение** |
| Полный ответ | * Исчезновение всех экстранодальных нецелевых очагов; * Все лимфатические очаги должны быть нормальных размеров (<10 мм по короткой оси в абсолютном значении); * Нормализация уровня опухолевых маркеров. |
| Прогрессирование заболевания | Бесспорное прогрессирование нецелевых очагов. |

**Критерии оценки новых опухолевых очагов:**

* Находка нового опухолевого очага должна быть бесспорной; очаг ни при каких условиях не может иметь иной генез;
* Очаг может не соответствовать критериям «измеряемого»;
* Если появление нового очага является сомнительным, следует продолжить его контроль до следующей временной точки. При подтверждении данных о новом опухолевом очаге датой прогрессирования заболевания считается первое исследование, выявившее новый очаг;
* Опухолевые очаги, обнаруженные в анатомических локализациях, не вошедших в зону исследования при первом сканировании, считаются новыми.
* Новые очаги регистрируются в качестве не-таргетных очагов.
* Появление новых остеосклеротических участков не должно классифицироваться как прогрессирование, поскольку склероз в области, которая ранее была «нормальной», может означать репарацию очага поражения, который присутствовал в начале лечения и был рентген-негативным. Общий эффект терапии у больного рекомендуется оценивать по критериям RECIST на основании динамики других (некостных) очагов.

**Возврат опухолевых образований:**

* Вновь появившийся таргетный опухолевый очаг соответствует прогрессированию заболевания с момента выявления такого очага;
* При регистрации «частичного ответа» или «стабилизации заболевания» на предыдущей временной точке, вновь появившийся таргетный опухолевый очаг должен быть измерен и добавлен к сумме наибольших диаметров

Суммарная оценка (оценка общего ответа) по RECIST 1.1 представлена в Таблице 6-3.

Таблица 6-3. Суммарная оценка заболевания по RECIST 1.1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Целевые очаги** | **Нецелевые очаги** | **Новые очаги** | **Общий ответ** |
| Полный ответ | Полный ответ | Нет | Полный ответ |
| Полный ответ | Частичный ответ/стабильный процесс | Нет | Частичный ответ |
| Полный ответ | Нельзя оценить | Нет | Частичный ответ |
| Частичный ответ | Нет прогрессирования заболевания или нельзя оценить | Нет | Частичный ответ |
| Стабильное заболевание | Нет прогрессирования заболевания или нельзя оценить | Нет | Стабильное заболевание |
| Нельзя оценить | Нет прогрессирования заболевания | Нет | Нельзя оценить |
| Прогрессирование заболевания | Любое состояние | Любое состояние | Прогрессирование заболевания |
| Любое состояние | Прогрессирование заболевания | Любое состояние | Прогрессирование заболевания |
| Любое состояние | Любое состояние | Есть | Прогрессирование заболевания |

В каждый момент времени возможна только одна категория ответа по RECIST 1.1.

*Плановое КТ исследование проводится в день соответствующего планового визита. Допускается отклонение во времени проведения планового КТ не болечее чем 3 дня (72 часа) до фактической даты визита.*

## Определение параметров эффективности

Первичной конечной точкой в данном исследовании является частота объективного ответа через 6 месяцев, выраженная в виде отношения долей.

**Частота объективного ответа** **через 6 месяцев** – суммарная частота полного и частичного ответа, достигнутого и сохраняемого к 6 месяцам от начала лечения (оценивается на визите 9, неделя 25).

**Частота объективного ответа** **через 12 месяцев** – суммарная частота полного и частичного ответа, достигнутого и сохраняемого к 12 месяцам от начала лечения (оценивается на визите 18, неделя 52 на основании результатов обследования на данном визите).

**Общая выживаемость в течение 12 мес. от начала лечения** – доля рандомизированных пациентов, доживших до визита 18 (неделя 52).

**Общая выживаемость без прогрессирования в течение 12 месяцев от начала терапии** – доля рандомизированных пациентов, доживших до визита 18 (неделя 52) без прогрессирования заболевания (по данным обследования на данном визите).

При оценке параметров эффективности анализ будет проведен отдельно на основании данных по оценке ответа, проведенной исследователями, и отдельно на основании данных от ЦНК по пересмотру КТ/МРТ изображений.

# Оценка параметров безопасности

## Перечень параметров безопасности

Планируется оценка следующих параметров безопасности:

***Основные параметры безопасности:***

*Точки будут оцениваться отдельно в группах терапии в основной и продленной части исследования:*

1. Доля пациентов (%) с развитием НЯ любой степени тяжести;

2. Доля пациентов (%) с развитием НР любой степени тяжести;

3. Доля пациентов с развитием СНЯ/СНР;

4. Доля пациентов (%) с развитием НЯ 3-4 степени тяжести;

5. Доля пациентов (%) с развитием НР 3-4 степени тяжести;

6. Доля пациентов, которым потребовалась отмена терапии по причине развития НР/СНР;

7. Доля пациентов (%), у которых сформировались связывающие (САТ) и нейтрализующие (НАТ) антитела к бевацизумабу.

***Дополнительные параметры безопасности:***

8. Основные показатели жизнедеятельности (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела) в основной части исследования в группах лечения;

9. Результаты лабораторных и функциональных исследований: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, электрокардиограмма в основной части исследования в группах лечения.

## Определение понятий

### Нежелательные явления

В настоящем исследовании под нежелательным явлением (НЯ) понимают любое неблагоприятное медицинское событие у пациента, получавшего исследуемый препарат, которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с данным препаратом. Таким образом, нежелательным явлением может быть любой непреднамеренный и неблагоприятный признак (например, отклонение лабораторного показателя от нормы), симптом или заболевание, связанные по времени с применением лекарственного препарата, вне зависимости от того, считаются ли они взаимосвязанными с лекарственным препаратом.

Нежелательные явления (не серьезные), зарегистрированные до начала исследуемой терапии, но после подписания Формы информированного согласия пациентом, регистрируют в ИРК как Сопутствующие Заболевания.

Отклонения от нормы результатов лабораторных и инструментальных исследований должны быть зарегистрированы как нежелательные явления в случае, если данные отклонения расцениваются исследователем как клинически значимые.

Все нежелательные явления должны отслеживаться до их разрешения или стабилизации (оценивается исследователем).

## Регистрация нежелательных явлений

Нежелательные явления регистрируют на основании жалоб, сообщаемых пациентом спонтанно, либо в процессе беседы исследователя с пациентом, результатов физикального осмотра и результатов лабораторных и инструментальных исследований. Исследователь должен формулировать свои вопросы к пациенту таким образом, чтобы они не провоцировали его на сообщение недостоверной информации.

Нежелательные явления регистрируют в соответствующих разделах ИРК, а также в первичной медицинской документации пациента.

Регистрацию НЯ проводят от первого введения препарата исследования до завершения участия пациента в исследовании. СНЯ регистрируют с момента подписания формы информированного согласия и до 30 дней после завершения терапии препаратом исследования, либо до последнего визита, в зависимости от того, что произойдет последним. На скрининге регистрируются только СНЯ, связанные с процедурами исследования.

При регистрации нежелательного явления должна быть указана следующая информация:

* Идентификационный номер пациента;
* Диагноз нежелательного явления (предпочтительно указывать диагноз, а не список симптомов);
* Дата начала и разрешения НЯ (и время, если применимо);
* Степень тяжести НЯ;
* Связь с применением исследуемого препарата;
* Меры, предпринятые в связи с неблагоприятным проявлением;
* Меры, предпринятые в отношении исследуемого препарата;
* Соответствие нежелательного явления критериям серьезного нежелательного явления;
* Исход нежелательного явления.

В случае изменения степени тяжести НЯ по классификации СТСАЕ за время его течения, это изменение фиксируется в первичной документации, а также при составлении дополнительного отчета о НЯ, в рамках одного нежелательного явления. В случае повторного возникновения НЯ (после его разрешения), регистрируется новый случай.

Оценка причинно-следственной связи нежелательного явления с применением исследуемого препарата, по мнению исследователя (связано/не связано с исследуемым препаратом).

Исследователь несет ответственность за оценку взаимосвязи между исследуемым препаратом и НЯ. Исследователю необходимо применять свои знания о пациенте, обстоятельствах явления и оценки любых возможных альтернативных причин возникновения для того, чтобы определить, считается ли НЯ связанным с исследуемым препаратом или нет. Для взаимосвязи между НЯ и исследуемым препаратом необходимо выбрать один из следующих вариантов: «связано» или «не связано». Следует принимать в расчет следующие рекомендации:

* Связь во времени между развитием нежелательного явления и началом применения исследуемого препарата.
* Динамика нежелательного явления, прекращение приема исследуемого препарата.
* Известная связь явления с исследуемым препаратом или аналогичными видами терапии.
* Наличие факторов риска у пациентов, повышающих вероятность развития нежелательного явления.
* Присутствие факторов, не относящихся к лечению, которые связаны с частотой явления.

Исследователь должен сообщать о взаимосвязи каждого явления с исследуемым препаратом на основании наиболее вероятной оценки взаимосвязи, при этом сотрудники исследовательского центра несут ответственность за получение любых отсутствующих сведений.

Если оценка связи меняется со временем под влиянием новой или изменившейся информации, тогда она может быть пересмотрена.

### Оценка тяжести нежелательного явления

Степень тяжести НЯ оценивается в соответствии с классификацией CTCAE (версия 5.0).

Если конкретные нежелательные явления не указаны в CTCAE, исследователь будет классифицировать их в соответствии со следующими степенями и определениями:

|  |  |
| --- | --- |
| Степень 0: | Отсутствие НЯ (или в пределах нормы) |
| Степень 1: | Легкое; отсутствие симптомов или легкие симптомы; только клинические или диагностические признаки; вмешательство не показано |
| Степень 2: | Умеренное; незначительное, показано местное или неинвазивное вмешательство (например, обертывание, прижигание); ограничение соответствующей возрасту инструментальной деятельности в рамках повседневной деятельности |
| Степень 3: | Тяжелое или медицински значимое, но не представляющее непосредственной угрозы жизни; показана госпитализация или ее продление; инвалидизация; ограничение самообслуживания в рамках повседневной деятельности |
| Степень 4: | Угрожающие жизни осложнения; показано срочное вмешательство |
| Степень 5: | Смерть, связанная с НЯ |

Тяжелое НЯ может не быть серьезным и, наоборот – серьезное НЯ не обязательно будет тяжелым.

## Лабораторные отклонения и отклонения физиологических параметров

Все лабораторные показатели, выходящие за пределы установленных норм значений, отклонения/изменения физиологических показателей и результаты инструментальных исследований, представляющие собой нежелательные явления и отличающиеся от показателей, определенных в период скрининга от момента включения пациента в исследование до момента первого применения исследуемого препарата/препарата сравнения, подлежат регистрации в ИРК в разделе «Нежелательные явления» (начиная со 2-й ст. по СТСАЕ 5.0). Отклонения 1 степени по CTCAE 5.0, не наблюдавшиеся у пациента на скрининге, могут быть зарегистрированы в качестве НЯ при наличии клинической значимости, по обоснованному мнению, врача-исследователя. По возможности вместо отдельных симптомов следует указывать диагноз (например, анемия, а не снижение гемоглобина). За лабораторными явлениями, соответствующими критериям нежелательных явлений, следует наблюдать до их возвращения к норме или до получения адекватного объяснения.

## Специфические требования к регистрации НЯ и СНЯ

* Прогрессирование основного заболевания (с симптомами или без) не будет рассматриваться в качестве НЯ.
* У пациентов с отклонениями по клинико-лабораторным показателям или при наличии какой-либо другой патологии на скрининге в обязательном порядке как НЯ регистрируется изменение степени тяжести или другое клинически значимое ухудшение, по заключению исследователя.
* Если критерием серьезности НЯ является госпитализация, к СНЯ не относятся следующие случаи госпитализации:
  + проведение процедур, предусмотренных протоколом, или введения исследуемого продукта; например, госпитализация или продление госпитализации являются частью рутинных процедур в данном исследовательском центре;
  + терапия или обследование в связи с существовавшим ранее состоянием, не связанным с проведением исследуемой терапии (введение исследуемого продукта) по поводу основного заболевания, ухудшение которого не наблюдалось;
  + плановое или внеплановое обследование, реабилитация по социальным причинам или оперативное вмешательство, не направленные на купирование СНЯ;
  + социальные причины, например, дополнительное наблюдение со стороны врача или госпитализация с целью обеспечения дополнительного комфорта в зимнее время года при наличии множества визитов согласно протоколу и пр.

## Серьезные нежелательные явления (СНЯ)

Серьезным нежелательным явлением (СНЯ) является любое нежелательное явление, соответствующее одному или нескольким из перечисленных ниже критериев:

* Привело к смерти пациента
* Представляет угрозу жизни пациента
* Потребовало госпитализации пациента или привело к продлению существующей госпитализации
* Привело к стойкой или выраженной нетрудоспособности или инвалидности пациента
* Является врожденной аномалией или пороком развития детей пациентов, принимавших исследуемый препарат

Кроме того, к числу серьезных нежелательных явлений могут относиться иные важные медицинские проявления, в том случае, если на основании своего медицинского опыта исследователь полагает, что без медицинского вмешательства данное проявление может привести к одному из описанных выше исходов.

Нежелательное явление считается «представляющим угрозу жизни пациента» в том случае, если оно представляет непосредственную опасность для жизни пациента в момент своего развития. К этой категории не относятся нежелательные явления, которые могли бы теоретически привести к смерти пациента в том случае, если бы степень их выраженности была более высокой.

### Порядок сообщения о СНЯ

Для обеспечения безопасности пациентов при возникновении СНЯ, связанного с процедурами исследования, произошедшего после подписания пациентом Формы информированного согласия на участие в исследовании и до окончания исследования (периода последующего наблюдения), вне зависимости от подозреваемых причин развития СНЯ или связи с исследуемым препаратом, необходимо сообщить о развитии СНЯ Спонсору исследования в течение 24 часов после того как исследователю стало известно о развитии СНЯ.

Если у пациента регистрируется серьезное нежелательное явление, расцененное исследователем как связанное с применением исследуемого препарата, отчет о нем должен быть подан даже в том случае, если исследование уже было завершено.

### Заполнение формы отчета о серьезном нежелательном явлении

Сообщать о СНЯ следует посредством отправки скан-копии заполненной бумажной формы сообщения о серьезном нежелательном явлении по электронной почте на адрес

Safety@Rpharm.ru.

или по факсу:

+7 (495) 956-79-38

Основным лицом для контакта по любым вопросам, касающимся безопасности препарата, является Директор Департамента безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм» Скрипкин Алексей Юрьевич.

тел.: +7 (495) 956-79-37 доб.3829

факс: +7 (495) 956-79-38

эл. почта: [Safety@rpharm.ru](mailto:Safety@rpharm.ru).

Исследователь обязан уведомить ЛЭК о СНЯ в соответствии со стандартными операционными процедурами ЛЭК.

### Подача отчетов о подозреваемых непредвиденных серьезных нежелательных реакциях (SUSAR)

Спонсор исследования обязан уведомить регуляторные органы обо всех подозреваемых непредвиденных серьёзных нежелательных реакциях в сроки, предусмотренные законодательством. В контексте уведомления регуляторных органов и исследователей, подозреваемыми непредвиденными серьезными нежелательными реакциями будут считаться непредвиденные серьезные нежелательные явления, расцененных исследователем и/или Спонсором как связанные с исследуемым препаратом.

Спонсор будет сообщать исследователям обо всех регистрируемых в ходе исследования подозреваемых непредвиденных серьезных нежелательных реакциях. В обязанность исследователя входит направление соответствующих отчетов в локальные этические комитеты медицинских учреждений.

### Подача других отчетов о безопасности лечения

Исследователи подают в локальные этические комитеты медицинских учреждений отчеты о других аспектах безопасности лечения, подлежащих немедленному уведомлению, в том случае, если они оказывают влияние на оценку соотношения риска и пользы, связанных с проводимым лечением, или могут потребовать внесения значительных изменений в лечение, проводимое в рамках исследования, или в методологию исследования.

Помимо подачи срочных отчетов, Спонсор будет ежегодно подготавливать обновляемые отчеты по безопасности разрабатываемого препарата RPH-001, содержащие всю новую релевантную информацию по безопасности, полученную за отчетный период. Резюме этих отчетов будут направляться исследователям для подачи в локальные этические комитеты медицинских учреждений один раз в год.

## Беременность

В случае наступления беременности у пациентки, участвующей в исследовании, необходимо немедленно прекратить применение исследуемого препарата.

Беременность, как таковая, не является нежелательным явлением за исключением тех случаев, когда имеются основания полагать, что применение исследуемого препарата привело к снижению эффективности противозачаточных препаратов.

Информацию о беременности пациенток или половых партнерш пациентов, участвующих в исследовании, регистрируют с момента подписания Формы информированного согласия и до окончания исследования.

Пациентам мужского пола будут даны инструкции в Информационном листке и Форме информированного согласия о немедленном сообщении врачу-исследователю, если у партнерши пациента наступает беременность во время лечения исследуемым препаратом или в течение 100 дней после последней дозы исследуемого препарата. Беременная партнерша пациента должна получить Информационный листок и подписать Форму информированного согласия для наблюдения за беременностью и ребенком.

При выявлении беременности пациенток или половых партнерш пациентов, участвующих в исследовании, необходимо сообщить об этом спонсору посредством заполнения стандартной формы «Отчет о беременности». Сообщение о беременности должно быть заполнено уполномоченным сотрудником исследовательского центра в течение 24 часов с момента получения информации о наличии беременности. Сообщать о случаях беременности следует посредством отправки скан-копии заполненной бумажной формы сообщения о беременности по электронной почте на адрес Safety@Rpharm.ru.

Сбор информации по течению беременности (как для участниц исследования, так и для половых партнерш участников исследования) должен продолжаться до завершения беременности. После завершения беременности необходимо сообщить спонсору об исходе беременности (самопроизвольный аборт, элективный аборт, рождение нормального ребенка или ребенка с врожденными аномалиями или пороками развития). По возможности, следует отслеживать состояние здоровья ребенка до достижения им 1 года.

Любые осложнения беременности у пациенток должны регистрироваться как НЯ или СНЯ в зависимости от наличия критериев серьёзности.

Врожденные аномалии и пороки развития у детей пациентов являются СНЯ.

Самопроизвольные аборты у пациенток должны регистрироваться как СНЯ. Плановые аборты, выполненные по желанию женщины без наличия медицинских показаний для аборта и проходящие без осложнений, не являются нежелательными явлениями.

Все случаи беременности половых партнерш пациентов, отмеченные в ходе исследования, должны быть соответствующим образом зарегистрированы. В этом случае беременная партнерша пациента будет приглашена в исследовательский центр. Ей будет предоставлена вся необходимая информация об имеющихся рисках, а также будет предложено участие в наблюдении за ее беременностью и предоставлен для ознакомления ФИС «Информационный листок по наблюдению за беременностью для беременных партнерш участников исследования». При принятии положительного решения об участии в наблюдении за беременностью, беременную партнершу попросят подписать два экземпляра ФИС с последующим предоставлением ей одного экземпляра ФИС. При подтверждении беременности исследователь должен уведомить уполномоченного по фармаконадзору компании Спонсора в форме отчета о наступлении беременности. Затем исследователь должен направить компании Спонсору информацию об исходе беременности. Беременность половых партнерш пациентов регистрируется с момента первого приема исследуемого препарата и в течение 100 дней с момента последнего введения исследуемого препарата.

Исход каждого случая беременности как для участниц исследования, так и для половых партнерш участников исследования (самопроизвольный аборт, элективный аборт, рождение нормального ребенка или ребенка с врожденными аномалиями или пороками развития) должен быть зарегистрирован и сообщен Спонсору.

**Действия при чрезвычайных ситуациях**

В исследовательском центре должно иметься соответствующее оборудование и препараты, необходимые для оказания экстренной медицинской помощи. Их применение (которое может потребоваться в маловероятных случаях) должно быть зарегистрировано в ИРК.

## Последующее наблюдение за нежелательными явлениями

Все НЯ наблюдают до их разрешения или стабилизации.

# Описание статистических методов

## Описание методов анализа

Статистический анализ будет проводиться с помощью специализированного программного обеспечения, выбор которого будет осуществлен на этапе подготовки плана статистического анализа.

Непрерывные (количественные) данные будут представлены с помощью количества наблюдений, среднего арифметического, 95 % доверительного интервала (ДИ) для среднего, стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха (25-го и 75-го центили), минимума и максимума.

Качественные данные (порядковые, номинальные) будут представлены с помощью абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95 % ДИ.

Если иное не указано в плане статистического анализа, статистические тесты будут двусторонними с 5 % уровнем достоверности.

Анамнез, сопутствующие заболевания и НЯ будут кодироваться с помощью классификатора MedDRA (русская версия не ниже 23.0, соответствующая текущему классификатору Медицинского словаря нормативно-правовой деятельности). Сопутствующая и предшествующая терапия будут кодироваться с помощью классификатора ATХ.

Основная часть исследования и продленная часть исследования будут рассматриваться со статистической точки зрения как два раздельных этапа, при этом в основной части исследования будет проводиться основной анализ безопасности и эффективности (включая промежуточный анализ эффективности), в продленной части – дополнительный анализ безопасности и эффективности.

В данном разделе кратко описывается запланированный анализ. Полный анализ будет описан в плане статистического анализа.

### Демографические и иные исходные данные (сопоставимость групп для анализа)

Демографические характеристики, характеристики исходного уровня и последующего наблюдения, такие как анамнез, сопутствующие заболевания (классифицированные по MedDRA) и сопутствующие препараты будут описываться по группам лечения для популяции ITT (Intention-to-Treat) и затем safety, если они отличаются.

### Анализ первичного параметра эффективности

Анализ первичного параметра эффективности будет проводиться в рамках основного анализа.

В настоящем исследовании первичной конечной точкой эффективности выбрана частота объективного ответа через 6 месяцев, выраженная в виде отношения долей (относительного риска).

Для анализа первичного параметра эффективности будет применяться байесовский подход к оценке относительного риска, основанный на публикации Weiss et al. “Bayesian methods for analysis of biosimilar phase III trials” (Stat Med. 2018 Sep 10;37(20):2938-2953) [2], при этом будет рассчитан 90%-ный байесовский доверительный интервал для отношения долей (относительного риска).

Препараты будут считаться клинически эквивалентными в случае, если 90%-ный доверительный интервал, рассчитанный указанным выше методом, полностью будет укладываться в границы [0,67;1,5].

Анализ первичного параметра эффективности будет проведен в двух популяциях пациентов, ITT (Intention-to Treat) (основная популяция), и PP (Per Protocol) (дополнительная популяция).

В случае расхождений между результатами в популяциях ITT и PP будет проведен анализ причин возможных расхождений

### Анализ вторичных параметров эффективности

Вторичные параметры эффективности будут проанализированы в рамках основного анализа (основные вторичные точки) и дополнительного анализа (дополнительные вторичные точки):

Основные вторичные конечные точки:

1. Частота объективного ответа через 6 месяцев, выраженная в виде разницы рисков;

2. Общая выживаемость в течение 6 месяцев от начала лечения в каждой из групп;

3. Выживаемость без прогрессирования в течение 6 месяцев от начала лечения в каждой из групп.

Дополнительные вторичные конечные точки:

1. Частота объективного ответа через 12 месяцев, выраженная в виде относительного риска;

2. Частота объективного ответа через 12 месяцев, выраженная в виде разницы рисков;

3. Общая выживаемость в течение 12 месяцев от начала лечения в каждой из групп;

4. Выживаемость без прогрессирования в течение 12 месяцев от начала лечения в каждой из групп

Следующие вторичные параметры эффективности представлены показателями, выраженными в виде дихотомических данных:

1. Частота объективного ответа;

2. Общая выживаемость;

3. Выживаемость без прогрессирования.

Сравнение групп по частотным показателям будет проводиться с помощью точного критерия Фишера либо критерия χ2 («хи-квадрат»), в зависимости от ожидаемого значения в ячейках таблицы сопряженности, для всех вышеуказанных вторичных конечных точек будут рассчитаны точные биномиальные доверительные интервалы методом Клоппера-Пирсона.

Для анализа времени до наступления исхода (смерти для общей выживаемости, прогрессирования для выживаемости без прогрессирования) будут применяться методы оценки дожития, включая графики дожития Каплана-Мейера, логранговый критерий, а также метод регрессии пропорционального риска по Коксу (в случае необходимости проведения многофакторного анализа).

Анализ вторичных параметров эффективности будет проведен как на популяции ITT (основная популяция), так и на популяции PP (дополнительная популяция).

### Анализ параметров безопасности

Оценка безопасности будет включать следующие параметры:

***Основные параметры безопасности:***

*Точки будут оцениваться отдельно в группах терапии в основной и продленной части исследования:*

1. Доля пациентов (%) с развитием НЯ любой степени тяжести;

2. Доля пациентов (%) с развитием НР любой степени тяжести;

3. Доля пациентов с развитием СНЯ/СНР;

4. Доля пациентов (%) с развитием НЯ 3-4 степени тяжести;

5. Доля пациентов (%) с развитием НР 3-4 степени тяжести;

6. Доля пациентов, которым потребовалась отмена терапии по причине развития НР/СНР;

7. Доля пациентов (%), у которых сформировались связывающие (САТ) и нейтрализующие (НАТ) антитела к бевацизумабу.

***Дополнительные параметры безопасности:***

8. Основные показатели жизнедеятельности (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела) в основной части исследования в группах лечения;

9. Результаты лабораторных и функциональных исследований: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, электрокардиограмма в основной части исследования в группах лечения.

Анализ безопасности будет проводиться отдельно для основной и продленной части исследования (соответственно на популяциях safety и популяции продленной части).

Сравнение групп по частотным показателям будет проводиться с помощью точного критерия Фишера либо критерия χ2 («хи-квадрат»), в зависимости от ожидаемого значения в ячейках таблицы сопряженности.

Для количественных результатов лабораторных исследований сравнение между группами на соответствующих визитах будет проводиться при помощи t-критерия либо критерия Манна-Уитни (в зависимости от характера распределения количественных показателей). Для оценки динамики количественных результатов лабораторных к моменту завершения исследования по сравнению с началом исследования будет применяться парный t-критерий либо парный критерий Вилкоксона (в зависимости от характера распределения количественных показателей).

## Сроки проведения анализа

Промежуточный анализ в настоящем исследовани не запланирован.

Основной анализ эффективности и безопасности будет проведен после завершения всеми пациентами Визита 9, дополнительный анализ эффективности и безопасности будет проведен после завершения всеми пациентами Визита 18.

Данные, полученные из рутинной клинической практики (Визит 19 и далее, до завершения участия всех пациентов в исследовании либо наступления условий, предписывающих прекращение участия как отдельных пациентов, так и исследования в целом), будут представлены в виде информационных материалов, которые будут направлены в исследовательские центры и регуляторные органы с информационной целью. В связи с тем, что в рамках последующего наблюдения информация будет собираться только в рамках рутинной клинической практики и будет носить несравнительный характер, она будет представлена описательно, по фактическим данным, без проведения какого-либо статистического анализа.

## Планируемое количество участников клинического исследования с обоснованием размера выборки

С целью установления биоаналогичности препаратов RPH-001 и Авастина®­­ настоящее исследование запланировано как исследование терапевтической (клинической) эквивалентности. Учитывая, что установившиеся подходы к исследованиям III фазы для биоаналогов в настоящее время недостаточно чувствительны в отношении доказательства бионалогичности и клинически значимых отличий в эффективности и безопасности препаратов [1], для планирования объема выборки и последующего анализа первичной конечной точки в настоящем исследовании будет использоваться байесовский подход, основанный на публикации Weiss et al. “Bayesian methods for analysis of biosimilar phase III trials” (Stat Med. 2018 Sep 10;37(20):2938-2953) [2], который при анализе относительного риска позволяет получить большую мощность, более узкие границы 90% доверительного интервала (который будет соответствовать границам более 90% для стандартного частотного подхода), а также меньшую величину ошибки при меньшем объеме выборки по сравнению со стандартными частотными методами.

В связи с использованием методики, описанной в вышеприведенной публикации, в качестве первичной конечной точки выбрана частота объективного ответа через 6 месяцев, выраженная в виде отношения долей (то есть относительного риска).

Для расчета объема выборки были выдвинуты следующие допущения:

* Расчет произведен на основании точного байесовского подхода для долей с использованием модифицированной модели наихудшего исхода (MWOC) как наиболее консервативной оценки объема выборки
* Границы признания терапевтической (клинической) эквивалентности выбраны на основании исследования биоаналога бевацизумаба при аналогичной нозологии (Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non–small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study) [3], в котором также использовался показатель отношения долей (относительного риска) – в данном случае использованы границы от 0,67 до 1,5.
* Частота объективного ответа через 6 месяцев для биоаналогов бевацизумаба (по данным публичных отчетов EMA и FDA, а также публичных данных с сайта clinicaltrials.gov) составляет в среднем 40%, соответственно, вышеуказанные границы в абсолютном выражении составляют от 26,8% до 60%, что соответствует ширине доверительного интервала для разницы долей = 33,2% (для расчетов использована величина 33%)
* В связи с близостью ЧОО к 50% претестовая вероятность, используемая в расчетах, оценена как неинформативная (частота достижения и недостижения исхода оценены как приблизительно равные, то есть для расчетов использованы неинформативные показатели c и d для бета-плотности биномиального распределения) – Beta[1,1]
* Уровень значимости составляет 5% (как основной, так и для модели наихудшего исхода)
* Объем групп будет равным
* Выбытие в ходе исследования не закладывается в расчет в связи с использованием методов компенсации отсутствующих данных в основном анализе

Расчеты проведены с использованием процедуры propdiff.mblmodwoc пакета SampleSizeProportions (версия 1.0) языка статистического программирования R (использована версия языка R 3.5.1 от Microsoft (Microsoft R Application Network, https://mran.microsoft.com).

Используя указанные выше допущения и условия, объем выборки, полученный с использованием симуляции Монте-Карло, составил 68 пациентов в каждой группе (итого – 136 пациентов).

## Применяемый уровень значимости клинического исследования

В настоящем исследовании будет применяться 5%-ный уровень значимости для всех используемых статистических критериев.

## Критерии прекращения клинического исследования

Статистические критерия для прекращения клинического исследования настоящим протоколом не установлены. Исследование может быть прекращено при наступлении условий, изложенных в Разделе 4.7 настоящего протокола.

## Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных

В ходе мониторинговых визитов в клинический центр специалисты по клиническим исследованиям (мониторы), уполномоченные спонсором, проведут анализ эИРК субъектов исследования на предмет отсутствия в них необходимых данных. В случае отсутствия данных в эИРК и наличия соответствующей информации в первичной документации, будут сформулированы запросы к исследователям и предписания по устранению несоответствий.

Специалист по статистике, уполномоченный спонсором, и менеджеры по контролю и обработке данных при проверке базы данных результатов исследования проведут анализ на предмет наличия сомнительных, пропущенных и не подлежащих анализу данных, по результатам которого могут быть также сформулированы запросы к исследователям.

Исследователи, по возможности, устранят выявленные ошибки в эИРК и проинформируют об этом главного исследователя и уполномоченных представителей спонсора. Если выявленные ошибки в данных будет невозможно устранить после завершения участия пациентов в исследовании, в ходе статистического анализа данных будет проводиться анализ чувствительности результирующих параметров к наличию сомнительных данных. Информация о пропущенных, сомнительных и не подлежащих анализу данных будет представлена в финальном отчете о клиническом исследовании.

Для конечных точек эффективности, в связи с особенностями определения статуса пациента согласно RECIST 1.1, восполнение данных неприменимо, поскольку статус по RECIST 1.1 будет оцениваться на основе последних доступных данных на момент завершения исследования / выбытия из исследования. В рамках анализа чувствительности результатов исследованию к наличию неполной информации о выбывших пациентах будет проведен анализ наилучшего и наихудшего из сценариев (то есть на основе предположений о том, что все выбывшие пациенты либо достигли, либо не достигли объективного ответа).

Для конечных точек безопасности анализ будет проводиться на основании фактических данных без восполнения.

## Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана

Все отклонения от первоначального статистического плана должны быть описаны и обоснованы в поправке к протоколу и/или финальном отчете об исследовании (в последнем случае, план статистического анализа, разрабатываемый до начала проведения финального статистического анализа, должен содержать список данных отклонений с обоснованием причин для отклонения от статистического плана по протоколу).

## Процедуры отбора участников клинического исследования для анализа

### Популяция, отбираемая по принципу назначенного лечения (ITT)

Популяция ITT включает всех рандомизированных субъектов. В соответствии с принципом «назначенной терапии» анализ субъектов будет проводиться согласно виду лечения, в группу которого субъекты были распределены. Этот набор данных является основным для анализа первичного и вторичных параметров эффективности.

### Популяция, отбираемая по принципу соответствия протоколу (PP)

Первичный и вторичный показатели эффективности дополнительно будут анализироваться с использованием набора данных участников исследования, отбираемых по принципу соответствия протоколу (PP). Популяция PP включает всех рандомизированных субъектов, которые получили как минимум одно введение бевацизумаба в рамках настоящего исследования и не имеют значимых отклонений от протокола, влияющих на оценку основной конечной точки эффективности. Перечень субъектов со значимыми отклонениями будет определен на основе заслепленного просмотра данных.

Участник будет исключаться из PP-набора данных в следующих случаях:

* Соответствует критериям исключения.
* Использования неразрешенной сопутствующей терапии.
* Любого другого значительного нарушения протокола, признанного существенно нарушающим основную оценку эффективности у данного участника исследования.

### Популяция для анализа безопасности

Набор данных, анализируемый для оценки безопасности (safety), идентичен полному набору данных FAS. Однако, в отличие от популяции в зависимости от назначенного лечения, участники анализируются в зависимости от реального лечения (в том случае, если оно отличается от лечения, которое было назначено путем рандомизации). Все виды анализа безопасности будут основываться на использовании набора данных для оценки безопасности.

Все решения в отношении определения анализируемых баз данных будут приняты до закрытия базы данных (промежуточного или окончательного).

# Описание действий по контролю качества и обеспечению качества

## Мониторинг исследования и контроль качества

Регулярные визиты специалиста по клиническим исследованиям (монитора), по поручению спонсора и в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП), перед началом, в ходе исследования и при его завершении способствуют успешному проведению исследования и служат гарантией сбора точных данных, своевременного выявления возможных ошибок, документирования процесса клинического исследования и обеспечения защиты прав субъектов исследования и соответствия проведения исследования принципам надлежащей клинической практики (ICH GCP), требованиям международного законодательства и законодательства РФ и ЕАЭС.

Рутинный мониторинг исследования включает:

* подтверждение надлежащего проведения и документирования процесса получения информированного согласия, а также скрининга и включения субъектов в исследование;
* верификацию данных эИРК и первичной медицинской документации субъектов исследования;
* подтверждение документирования и своевременного репортирования сведений о НР в ходе исследования;
* подтверждение соблюдения персоналом клинического центра требований к выполнению диагностических и терапевтических процедур протокола исследования;
* подтверждение документирования поставок, хранения, распределения и уничтожения исследуемого препарата/плацебо и материалов исследования;
* подтверждение компетенций персонала клинического центра, внешней лаборатории, необходимых для проведения исследования;
* подтверждения соответствия диагностического и лабораторного оборудования требованиям безопасного и адекватного применения в ходе исследования;
* подтверждение взаимодействий исследователя с локальным этическим комитетом по вопросам безопасности исследования и внесению согласованных со спонсором поправок к протоколу исследования.

Обеспечение контроля качества результатов исследования проводится сотрудниками спонсора/уполномоченного представителя спонсора, осуществляющими ведение электронной базы данных исследования, которые выявляют несоответствия, ошибочно внесенные данные, пропущенные данных в ходе перекрестной проверки всех эИРК. При возникновении вопросов или необходимости уточнения исследователю по электронной почте/факсу направляется специальная форма (запрос на уточнение данных), запрос, который должен быть удовлетворен в письменном виде в течение 7 дней после его доставки.

В исключительных случаях при невозможности проведения очного визита возможно проведение удалённого могиторинга согласно СОП AO «Р-Фарм».

В соответствии с требованиями законодательства спонсор или уполномоченные государственные органы имеют право осуществлять проверку (аудит) материально-технического обеспечения исследования и документации по исследованию. Исследователь должен предоставить доступ к документации и всю необходимую информацию лицам, уполномоченным проводить аудит или инспекцию.

## Поправки к протоколу

Подписи исследователей на странице подписей протокола означают письменное подтверждение согласия проводить исследование в соответствии с данным протоколом. При проведении клинического исследования в материалы исследования могут быть внесены изменения и дополнения. Такие изменения и дополнения рассматриваются как поправки.

Поправка к протоколу письменное описание изменений или формальное разъяснение текста протокола клинического исследования. Поправки могут быть существенными и несущественными. Любая поправка к протоколу, прежде чем вступить в силу, должна быть одобрена в должном порядке в соответствии с внутренними СОП компании-спонсора, затем одобрена регуляторными органами, НЭК и подписана исследователем.

В приказе МЗ РФ №775 от 31.08.2010 «Об утверждении порядка рассмотрения сообщения о необходимости внесения изменений в протокол клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения» определен перечень существенных/несущественных поправок и порядок предоставления на экспертизу материалов о них.

Поправки к материалам клинического исследования считаются существенными, если они могут оказать влияние на цели, формы организации, методологию проведения, статистические методы обработки результатов клинического исследования и меры по обеспечению безопасности участвующих в нем пациентов.

Поправки к материалам клинического исследования считаются несущественными, если они не влияют на цели, формы организации, методологию проведения, статистические методы обработки результатов клинического исследования и меры по обеспечению безопасности участвующих в нем пациентов.

В случае необходимости внесения изменений в данный протокол, спонсор исследования представляет в МЗ РФ сообщение о необходимости внесения изменений в протокол клинического исследования. Принятие решения о внесении изменений или об отказе от внесения изменений осуществляется МЗ РФ после экспертизы предоставленных обновленных материалов. Поправки к протоколу должны храниться вместе с первоначальной версией протокола. На титульном листе протокола должен быть указан номер и дата поправки.

## Отклонения от протокола

Отклонение от Протокола – это любое отступление от утвержденного Протокола исследования.

Серьезное отклонение от Протокола - это отклонение, которое может, по оценке исследователя или назначенного исследователем ответственного лица, приводить к выбыванию субъекта из исследования или к исключению его данных из клинической и/или статистической части исследования. Отклонения, не классифицирующиеся, как серьезные, считаются незначительными отклонениями от Протокола исследования.

Серьезные отклонения от Протокола должны как можно раньше сообщаться спонсору персоналом клинического центра и/или монитором (если он присутствует в центре). Спонсор может предложить повторно классифицировать отклонение от Протокола (незначительное в серьезное или наоборот) на основании проведенной оценки. В таком случае, классификация, произведенная спонсором, преобладает, и должна быть доведена до сведения персонала клинического центра вместе с письменным обоснованием.

Спонсор должен быть проинформирован о незначительных отклонениях от Протокола в течение 10 рабочих дней, но до начала следующего периода/этапа исследования или до начала клинической фазы / статистической фазы.

Все отклонения от протокола исследования обрабатываются в соответствии с стандартными операционными процедурами Спонсора. Уведомления и отчеты об отклонениях от Протокола представляются в компетентные органы и соответствующие этические комитеты в соответствии с применимыми требованиями/указаниями/законами.

**Процедура документирования отклонений от Протокола**

Исследователь или назначенное исследователем ответственное лицо, должны документировать и объяснять любое отклонение от утвержденного Протокола исследования. Уведомление Спонсора об отклонении от протокола может быть в исключительных случаях передано в вербальной форме (если требуется немедленное действие/уведомление), за которым должно последовать письменное уведомление (например, по электронной почте; в сообщении о ходе периода исследования). Все отклонения от протокола должны быть описаны в итоговом отчете исследования.

# Описание этических аспектов клинического исследования

## Общие положения

Проведение данного исследования будет осуществляться в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» от 1964 г. с последующими изменениями и дополнениями; Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р52379-2005 от 25.09.2005, Федеральным законом Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (в текущей редакции), а также руководящими документами International Council for Harmonization, в том числе руководствами E6 Good Clinical Practice (ICH E6 GCP) в текущей редакции и Правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС (утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79).

## Процедура получения информированного согласия

Перед включением в исследование субъекту предоставляется письменная информация и устное разъяснение о целях, задачах и методах проведения исследования, а также об ожидаемой пользе и возможном риске, связанных с участием в исследовании. Кроме того, субъекты должны быть поставлены в известность о добровольном характере участия в исследовании и о том, что субъект имеет право отказаться от участия в исследовании в любой момент, и что этот отказ не повлияет на качество предоставляемой ему медицинской помощи. Хотя субъект не обязан сообщать о причинах, побудивших его прервать участие в исследовании, исследователь должен попытаться выяснить эти причины, не нарушая при этом прав субъекта. Согласие субъекта должно быть получено до проведения каких-либо процедур исследования.

Обработка данных, собранных в ходе исследования, осуществляется с соблюдением конфиденциальности сведений субъектов. Субъекты должны быть поставлены в известность о целях планируемой компьютерной обработки данных и об условиях публикации этих данных (например, для представления на медицинских конференциях, в журнальных статьях и других открытых источниках), представляемых только в агрегированном виде, не позволяющем провести его идентификацию.

Субъекты должны быть поставлены в известность о том, что уполномоченные представители органов здравоохранения и спонсора будут иметь доступ к их конфиденциальной медицинской информации в целях проведения мониторинга, инспекции и аудита. При этом субъектам должны быть гарантированы строгая конфиденциальность всей информации, позволяющей установить личность субъекта исследования, и неразглашение такой информации.

Форма информированного согласия (информационный листок пациента) подлежит заполнению в двух экземплярах, подписывается и датируется субъектом и исследователем собственноручно. Первый экземпляр подписанных форм информированного согласия исследователь должен хранить в Файле исследователя, второй экземпляр выдать субъекту исследования.

## Конфиденциальность и идентификация субъектов исследования

Конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов исследования, будет обеспечена с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности в соответствии с нормативными требованиями. Записи, идентифицирующие личность пациента, будут сохранены в тайне и могут быть раскрыты только в той мере, в какой это допускается законодательством. При публикации результатов исследования конфиденциальность в отношении персональных данных субъектов будет сохранена.

## Набор субъектов из уязвимых и особых групп

В данное исследование включаются больные с тяжелым неизлечимым онкологическим заболеванием, на желание которых участвовать в клиническом исследовании может оказать чрезмерное влияние ожидание преимуществ, связанных с участием в исследовании, т.е. пациенты из уязвимой группы. Включение таких больных обосновано изучаемой нозологией и предполагаемым показанием исследуемого препарата. В рамках исследования будут предприняты все необходимые меры, направленные на соблюдение прав и интересов участников исследования.

К группам с особыми условиями в настоящем исследования относятся женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, которые, согласно критериям включения и невключения, могут участвовать в исследовании только в случае их согласия на применение эффективных методов контрацепции на протяжении всего исследования, что отражено в информационном листке пациента и подтверждается подписанием формы информированного согласия.

# Описание работы с данными и ведению записей

Все записи и документы исследовательского центра, относящиеся к клиническому исследованию, в том числе находящиеся в файле исследователя (включая эИРК, формы информированного согласия, журналы, учетные листы субъектов и т.п.), а также первичная медицинская документация субъекта должны храниться в течение 15 лет после окончания исследования. Спонсор исследования должен контролировать сохранность и доступность всех материалов клинического исследования в течение всего жизненного цикла исследуемого препарата. Архивные данные могут храниться в виде ксерокопий, а также на оптических и электронных носителях информации. Главный исследователь обязан немедленно проинформировать спонсора о фактах непреднамеренного повреждения/уничтожения, а также изменения места хранения архивированных материалов клинического исследования. Целенаправленное уничтожение архивированных материалов исследования возможно только по письменному разрешению Спонсора исследования.

Вся получаемая информация, в том числе информация о НЯ/СНЯ, будет вноситься в первичную документацию, а затем переноситься в эИРК. эИРК не будет содержать данных, не отраженных в первичных документах.

По мере прохождения субъектами запланированных визитов и заполнения исследователем эИРК будет проводиться сверка эИРК и первичной документации уполномоченными мониторами спонсора. При правильном и точном заполнении эИРК в соответствии с данными первичной документации, монитор подтверждает в эИРК проведение сверки первичной документации и данных эИРК, устанавливая флаг сверки. В случае, если на этапе оценки данных в эИРК у менеджера по контролю данных и/или биостатистика возникнут вопросы по данным, все уточнения и изменения в данные эИРК будут документироваться путем создания электронных запросов на уточнение данных в эИРК. Ответы на такие запросы, данные исследователем в эИРК, проверяются монитором, в том числе и на предмет соответствия исправленных данных тексту запроса (если применимо), и, в случае признания ответа достаточными, запрос будет закрываться. В противном случае запрос будет заново открыт с дополнительным поясняющим текстом для исследователя.

Исследователь обязан предоставить информацию, подтверждающую возможность своевременного набора субъектов при соблюдении предусмотренных протоколом критериев.

Исследование должно проводиться в соответствии с протоколом и применимыми стандартными операционными процедурами спонсора. В случае возникновения необходимости во внесении изменений в протокол необходимо следовать процедуре, изложенной в разделе 10.2 настоящего протокола.

Для исследователей является обязательным заполнение первичной медицинской документации и эИРК всех субъектов, включенных в исследование.

Исследователь несет ответственность за полное и точное заполнение эИРК. Все данные, зарегистрированные в эИРК, должны быть отражены в первичной медицинской документации субъекта в печатном виде или в виде записей, сделанных исследователем или другим уполномоченным лицом клинического центра.

В эИРК, в соответствии с первичной документацией, регистрируются все значимые сведения об участии субъекта в исследовании. В эИРК должны содержаться сведения о завершении субъектом участия в исследовании. эИРК должна быть заполнена не позднее 7 дней после визита субъекта в исследовательский центр.

эИРК должна заполняться в соответствии с инструкцией по заполнению эИРК. Допущенные ошибки должны исправляться путем внесения нового значения в эИРК, при этом старое значение будет сохраняться в истории изменений (audit trail). Для всех пропущенных данных должны быть представлены объяснения в эИРК, что будет реализовано наличием специального маркерного поля («галочки»), подтверждающего пропуск данных. При необходимости исследователь может внести в эИРК комментарий к соответствующему полю с разъяснением причин пропуска данных. эИРК должны быть заверены электронной подписью врача-исследователя. Данные подписи удостоверяют, что информация, содержащаяся в эИРК, является достоверной.

На пациентов, которые преждевременно завершили участие в исследовании, заполняется раздел «Завершение исследования» в эИРК, где в обязательном порядке подробно указывается причина, по которой пациент выбыл из исследования.

Вся информация об исследовании и собранные данные являются строго конфиденциальными. Исследователь имеет право сообщать информацию об исследовании лицам, не принимающим непосредственного участия в проведении исследования, только с разрешения спонсора.

Итоговый отчет, состоящий из статистического и клинического отчета, формируется после закрытия базы данных и завершения статистической обработки результатов исследования.

Итоговый отчет подписывает главный исследователь клинического центра, который подтверждает результаты и выводы исследования, скрепляя отчет печатью своего учреждения.

## Прямой доступ к первичным данным/документации

Первичные данные – это вся информация, которая содержится в оригинальных записях и заверенных копиях и касающиеся клинических данных, наблюдений и других мероприятий в рамках исследования, и которая необходима для реконструкции и оценки исследования. Исследователь обеспечивает возможность проведения мониторинга исследования, аудита(ов), экспертизы со стороны Совета по этике и регуляторных органов, предоставляет прямой доступ к первичным данным/записям.

Первичные данные следует хранить в надлежащем качестве в течение всего периода времени, предусмотренного локальным и международным законодательством, а также письменными соглашениями с компанией-спонсором исследования. Для каждого включенного субъекта исследователь указывает в первичных записях тот факт, что субъект участвует в данном исследовании, а также регистрирует, как минимум, следующую информацию: индивидуальный идентификационный код, личные данные пациентов (ФИО, адреса), даты приема препаратов, показатели жизнедеятельности, любые НЯ, даты завершения исследования и основные причины прекращения лечения (если применимо).

Обязанностью исследователя является обеспечение прямого доступа к первичным данным и документации для уполномоченных представителей компании-спонсора (специалистов по клиническим исследованиям, аудиторов и пр.), компетентных органов, представителям страховой компании, комитетов по этике.

# Финансирование и страхование

## Финансирование

Финансирование данного исследования проводится компанией-спонсором. До начала исследования будут заключены соответствующие договоры между Спонсором и каждым исследовательским центром.

## Страхование

За безопасность пациентов в ходе данного исследования несет ответственность главный исследователь исследовательского центра. В том случае, если у пациента разовьется НЯ, главный исследователь и его сотрудники предоставят ему медицинскую помощь и сделают все возможное для его лечения.

Если пациент согласится участвовать в исследовании, его участие в данном исследовании будет застраховано компанией в соответствие с Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», постановлением Правительства РФ № 714 «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата» от 13 сентября 2010 г. и постановлением Правительства РФ № 393 «О внесении изменений в типовые правила обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата» от 18 мая 2011 г.

В соответствии с постановлениями Правительства Российской Федерации № 714 от 13.09.2010, № 393 от 18.05.2011 «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата», размер страховой выплаты по договору составляет:

а) в случае смерти застрахованного лица - 2 млн. рублей. Страховая выплата в указанном размере распределяется между выгодоприобретателями пропорционально их количеству в равных долях;

б) при ухудшении здоровья застрахованного лица, повлекшем за собой:

установление инвалидности I группы - 1,5 млн. рублей;

установление инвалидности II группы - 1 млн. рублей;

установление инвалидности III группы - 500 тыс. рублей;

в) при ухудшении здоровья застрахованного лица, не повлекшем за собой установление инвалидности, - не более чем 300 тыс. рублей.

Каждый пациент получит на руки оригинал страхового полиса и памятку с описанием условий страхования, предусмотренных полисом, и порядком действий при причинении вреда здоровью. С целью соблюдения анонимности личные данные каждого пациента в полисе будут заменены на Индивидуальный идентификационный код пациента, который присваивается ему в ходе исследования по форме, установленной на территории Российской Федерации. В случае нанесения вреда здоровью пациента, связанного с клиническим исследованием, страховая компания обязуется возместить все затраты на необходимое медицинское обследование и лечение, потребность в котором возникнет в результате непосредственного воздействия исследуемого препарата и препарата сравнения и/или медицинских манипуляций, применяемых согласно Протоколу исследования.

За дополнительной информацией пациенты могут обратиться по адресу страховой компании: Страховое Публичное Акционерное Общество «ИНГОССТРАХ»

Россия, 117997, Москва, ул. Пятницкая, 12, стр.2

В исследовании не предусмотрены какие-либо дополнительные виды добровольного страхования или иные возможности предоставления лечения и/или компенсации в случае смерти пациента или причинения вреда здоровью пациента в рамках исследования.

Спонсор не несет ответственности за какие-либо потери, вред и/или повреждение, которые могут быть нанесен пациенту, в случае, если такие потери, вред и/или повреждение вызваны:

* приемом запрещенного препарата во время исследования;
* отклонением со стороны пациента от протокола исследования, от требований исследования и/или от каких-либо инструкций или указаний, которые может дать врач-исследователь;
* действием или бездействием третьей стороны по адекватному реагированию на НЯ или реакцию на исследуемый препарат.

# Публикации

Информация, содержащаяся в настоящем документе, является собственностью спонсора, и ее передача третьим лицам разрешается только с письменного разрешения спонсора. Право доступа к данной информации предоставляется только исследователям и сотрудникам исследовательского центра, принимающим участие в исследовании, членам НЭК и сотрудникам органов здравоохранения, уполномоченным осуществлять контроль за проведением клинического исследования. Информация об исследовании, в объеме, необходимом для принятия решения о предоставлении согласия на участие, предоставляется субъектам, которые могут принять участие в данном исследовании.

Исключительные права на результаты настоящего исследования принадлежат спонсору исследования. Никакие данные настоящего исследования не могут быть представлены или опубликованы без предварительного письменного разрешения спонсора.

# Приложения

## Приложение 1 – классификация TNM 7-го пересмотра немелкоклеточного рака легкого

Т – Первичная опухоль

Тx Недостаточно данных для оценки первичной опухоли или опухоль доказана только наличием опухолевых клеток в мокроте или промывных водах бронхов, но не выявляется методами визуализации

Т0 Первичная опухоль не определяется

Tis Преинвазивная карцинома (сarcinoma in situ);

T1 Опухоль ≤3 см в наибольшем измерении, окруженная легочной тканью или висцеральной плеврой, без видимой инвазии проксимальнее долевого бронха при бронхоскопии (без поражения главного бронха)[[26]](#footnote-27)

Т1а Опухоль <2 см в наибольшем измерении

Т1б Опухоль <2 см, но >3 см в наибольшем измерении

Т2 Опухоль >3 см в наибольшем измерении или опухоль любого размера, прорастающая висцеральную плевру или сопровождающаяся ателектазом, или обструктивной пневмонией, распространяющейся на корень легкого, но не захватывающей все легкое. Проксимальный край опухоли располагается не менее чем в 2 см от карины

Т2а Опухоль >3 см, но <5 см в наибольшем измерении

Т2б Опухоль >5 см, но <7 см в наибольшем измерении

Т3 Опухоль >7 см или любого размера, непосредственно переходящая на: грудную стенку (включая опухоли верхней борозды), диафрагму, медиастинальную плевру, перикард, или опухоль, доходящая до карины менее чем на 2 см, но без вовлечения карины, или опухоль с сопутствующим ателектазом или обструктивной пневмонией всего легкого, или наличие отдельных опухолевых узлов (узла) в первично пораженной доле легкого

Т4 Опухоль любого размера, непосредственно переходящая на средостение, сердце, крупные сосуды, трахею, возвратный нерв, пищевод, тела позвонков, карину; или наличие отдельных опухолевых узлов (узла) в другой доле первично пораженного легкого

N – Регионарные лимфатические узлы

Nх Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

N0 Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 Имеется поражение перибронхиальных и(или) лимфатических узлов корня легкого на стороне поражения, внутрилегочных лимфатических узлов, включая непосредственное распространение опухоли на лимфатические узлы

N2 Имеется поражение лимфатических узлов средостения на стороне поражения или бифуркационных

N3 Имеется поражение лимфатических узлов средостения или корня легкого на противоположной стороне, прескаленных или надключичных лимфатических узлов на стороне поражения или на противоположной стороне

М – Отдаленные метастазы

Mx Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

МО Нет признаков отдаленных метастазов

М1 Наличие отдаленных метастазов

M1а Наличие отдельных опухолевых узлов (узла) в контралатеральном легком; опухоль с диссеминацией по плевре, злокачественным плевральным или перикардиальным выпотом[[27]](#footnote-28)

М1б Другие отдаленные метастазы

**Итоговое стадирование:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Стадия | Т | N | M |
| 0 | Tis | 0 | 0 |
| IA | 1а, б | 0 | 0 |
| IB | 2а | 0 | 0 |
| IIA | 1a, б | 1 | 0 |
|  | 2a | 1 | 0 |
|  | 2б | 0 | 0 |
| IIB | 2б | 1 | 0 |
|  | 3 | 0 | 0 |
| IIIA | 1, 2 | 2 | 0 |
|  | 3 | 1, 2 | 0 |
|  | 4 | 0, 1 | 0 |
| IIIB | 4 | 2 | 0 |
|  | Любая | 3 | 0 |
| IV | Любая | Любая | 1а,б |

# Список литературы

1. Frapaise F.-X. The End of Phase 3 Clinical Trials in Biosimilars Development? // BioDrugs Clin. Immunother. Biopharm. Gene Ther. 2018. Vol. 32, № 4. P. 319–324.

2. Weiss R.E. et al. Bayesian methods for analysis of biosimilar phase III trials // Stat. Med. 2018. Vol. 37, № 20. P. 2938–2953.

3. Thatcher N. et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study // Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 2019. Vol. 25, № 7. P. 2088–2095.

4. Ferrara N., Gerber H.-P. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Angiogenesis // Acta Haematol. 2001. Vol. 106, № 4. P. 148–156.

5. Folkman J. Endothelial cells and angiogenic growth factors in cancer growth and metastasis. Introduction // Cancer Metastasis Rev. 1990. Vol. 9, № 3. P. 171–174.

6. Brown L.F. et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) by epidermal keratinocytes during wound healing // J. Exp. Med. 1992. Vol. 176, № 5. P. 1375–1379.

7. Dvorak H.F. et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis // Am. J. Pathol. 1995. Vol. 146, № 5. P. 1029–1039.

8. Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor // Endocr. Rev. 1997. Vol. 18, № 1. P. 4–25.

9. Uchida S. et al. In oesophageal squamous cell carcinoma vascular endothelial growth factor is associated with p53 mutation, advanced stage and poor prognosis // Br. J. Cancer. 1998. Vol. 77, № 10. P. 1704–1709.

10. Ichikura T. et al. Prognostic significance of the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-C in gastric carcinoma // J. Surg. Oncol. 2001. Vol. 78, № 2. P. 132–137.

11. Karayiannakis A.J. et al. Circulating VEGF levels in the serum of gastric cancer patients: correlation with pathological variables, patient survival, and tumor surgery // Ann. Surg. 2002. Vol. 236, № 1. P. 37–42.

12. Kimura H. et al. Prognostic significance of expression of thymidine phosphorylase and vascular endothelial growth factor in human gastric carcinoma // J. Surg. Oncol. 2001. Vol. 76, № 1. P. 31–36.

13. Maeda K. et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma // Cancer. 1996. Vol. 77, № 5. P. 858–863.

14. Shimada H. et al. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in esophageal squamous cell carcinoma // Cancer. 2001. Vol. 92, № 3. P. 663–669.

15. Отчет о многоцентровом, открытом, рандомизированном исследовании фармакокинетической эквивалентности препаратов RPH-001 и Авастин®, а также фармакодинамики, эффективности и безопасности препарата RPH-001 у пациентов с метастатическим раком прямой и ободоч. Москва, 2015.

16. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Под редакцией Рабочей группы членов Правления Научного общества нефрологов России. Руководитель группы А.В. Смирнов. Левша. Санкт-Петербург, 2012. 51 p.

1. Частота объективного ответа будет выражена в виде разницы рисков (частота объективного ответа в группе исследуемого препарата минус частота объективного ответа в группе препарата сравнения). [↑](#footnote-ref-2)
2. Обследование пациента в рамках периода последующего наблюдения и терапии дополнительно к указанным в таблице обследованиям будет производиться в соответствии со стандартами рутинной практики в исследовательском центре [↑](#footnote-ref-3)
3. По назначению исследователя при необходимости могут быть выполнены любые предусмотренные протоколом исследования дополнительные процедуры или процедуры согласно рутинной практике учреждения [↑](#footnote-ref-4)
4. Визит преждевременного завершения исследования проводится в срок до 21 дня от момента принятия решения о завершении исследования пациентом; [↑](#footnote-ref-5)
5. Масса тела, рост [↑](#footnote-ref-6)
6. Определяемые показатели: АЧТВ, ПВ, фибриноген, МНО [↑](#footnote-ref-7)
7. Определяемые показатели: HBs-Ag, анти-HCV, анти-ВИЧ, анализ на сифилис. Возможен учет результатов исследований, выполненных в течение 60 дней до визита скрининга [↑](#footnote-ref-8)
8. Биопсия первичной опухоли или метастаза (в зависимости от того, что доступнее) для анализа на наличие мутаций, определяющих чувствительность опухоли к таргетной терапии (определение мутаций осуществляется по назначению врача-исследователя), если анализ на указанные мутации не выполнен ранее [↑](#footnote-ref-9)
9. Выполняется только у пациентов с анамнезом эрозивно-язвенных поражений ЖКТ или наличия значимых жалоб/симптомов, предполагающих такое поражение. Возможен учет результатов исследований, выполненных в течение 28 дней до визита скрининга [↑](#footnote-ref-10)
10. Артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, температура тела [↑](#footnote-ref-11)
11. Определяемые показатели: концентрация гемоглобина, гематокрит, количество эритроцитов, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов [↑](#footnote-ref-12)
12. Начиная с визита 2 допускается забор крови и мочи для выполнения общего и биохимического анализа крови и общего анализа мочи накануне предстоящего визита [↑](#footnote-ref-13)
13. В случае, если с момента проведения данного обследования в период скрининга до даты рандомизации прошло более 7 дней (иначе используется результат со скрининга) [↑](#footnote-ref-14)
14. Определяемые показатели: АСТ, АЛТ, билирубин, щелочная фосфатаза, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина, креатинин [↑](#footnote-ref-15)
15. Определяемые показатели: цвет, pH, относительная плотность, прозрачность, концентрация белка и глюкозы, лейкоциты, эритроциты, эпителиоциты, цилиндры, слизь, бактерии [↑](#footnote-ref-16)
16. Начиная с визита 2 допускается сдача анализов накануне (но не ранее, чем за 2 дня до визита) или в день визита пациента в центр. [↑](#footnote-ref-17)
17. Для женщин детородного возраста с сохраненным репродуктивным потенциалом [↑](#footnote-ref-18)
18. Расчет производится перед каждой инфузией карбоплатина для расчета/коррекции дозы препарата [↑](#footnote-ref-19)
19. Если планируется выполнение КТ или МРТ с контрастированием для решения вопроса о возможности выполнения исследования и выбора контрастного препарата [↑](#footnote-ref-20)
20. КТ (с контрастированием) органов грудной клетки и брюшной полости + КТ (с контрастированием) или МРТ (с контрастированием) головы, шеи, органов брюшной полости и малого таза, а также иных областей с ранее выявленными метастазами или при подозрении на метастазы. На Визите 0 (скрининг) возможен учет результатов исследований, выполненных в течение 28 дней до визита скрининга. На визитах после скринингового выполняется тот же вид обследования, который был выполнен на скрининге, если нет клинических показаний для изменения метода исследования. Обследование следует выполнять перед очередным введением бевацизумаба и/или химиотерапевтических препаратов. [↑](#footnote-ref-21)
21. Плановое КТ исследование проводится в день соответствующего планового визита. Допускается отклонение во времени проведения планового КТ не болечее чем 3 дня (72 часа) до фактической даты визита. [↑](#footnote-ref-22)
22. Оценка НЯ производится с момента первого введения препаратов RPH-001 или Авастин, СНЯ связанные с процедурами исследования регистрируются с момента подписания формы информированного согласия [↑](#footnote-ref-23)
23. На скрининге регистрируются только СНЯ, связанные с процедурами исследования; [↑](#footnote-ref-24)
24. Инфузии препаратов сопутствующей химиотерапии на Визитах 5 и 6 выполняются на усмотрение врача-исследователя при условии отсутствия неприемлемой токсичности [↑](#footnote-ref-25)
25. В случае доказательства эквивалентности исследуемого препарата препарату сравнения по результатам основной части исследования, в рамках продленной части либо после ее завершения (визиты 19+) исследователь и пациент будут расслеплены, пациентам, получающим препарат сравнения Авастин®, будет предложено продолжить лечение препаратом RPH-001. В случае отказа от перевода на лечение препаратом RPH-001 пациент завершает терапию в рамках исследования, однако для оценки дожития с пациентом будет поддерживаться телефонный контакт каждые 2 месяца (±14 дней) до 12 месяцев от момента рандомизаци [↑](#footnote-ref-26)
26. Необычные поверхностно распространяющиеся опухоли любого размера, если их инфильтративный рост ограничен стенкой бронха, при распространении на главный бронх классифицируются как T1 [↑](#footnote-ref-27)
27. Когда полученные клинические данные свидетельствуют о том, что выпот не связан с опухолью, плевральный выпот должен быть исключен как элемент стадирования, и пациенту должна быть установлена стадия T1, T2 или T3. [↑](#footnote-ref-28)