**ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Препарат: Йонделис® (Трабектедин)

Название исследования: RENAISSANCE

A Non-interventional, Multicenter Study of the combination of pegylated liposomal doxorubicin and trabectedin in routine practice in patients with recurrent partial-platinum sensitive ovarian cancer

Неинтервенционное, наблюдательное, многоцентровое исследование по использованию препарата трабектедин (Йонделис®) в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином при лечении пациентов с частично-платиночувствительным рецидивирующим раком яичника в рутинной практике врача

НОМЕР ВЕРСИИ: 4.2 на русском языке для Республики Казахстан

Дата редакции: 23 декабря 2016 г.

Подготовлено: ОО «НМО»

«Вся информация, представленная в настоящем документе, или любая ее часть является конфиденциальной и остается исключительной собственностью ОО «НМО». Данная конфиденциальная информация должна использоваться только получателем, для согласованной цели, и не должна быть разглашена, опубликована или иным образом сообщена никаким посторонним лицам, ни по какой причине, ни в какой форме, без предварительного письменного согласия ОО «НМО»

Соблюдение нормативных требований: это исследование будет проводиться в соответствии с протоколом и применимыми нормативными требованиями РК

Оглавление

[КРаткое содержание 6](#_Toc462155536)

[График сбора данных 10](#_Toc462155537)

[ПОДПИСНАЯ СТРАНИЦА ПРОТОКОЛА 11](#_Toc462155538)

[Введение и обоснование 12](#_Toc462155539)

[Глоссарий 13](#_Toc462155540)

[Цели исследования 14](#_Toc462155541)

[6.1 Основная цель 14](#_Toc462155542)

[6.2 Второстепенные цели 14](#_Toc462155543)

[ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ 14](#_Toc462155544)

[Отбор пациентов 15](#_Toc462155545)

[8.1 Запланированное число пациентов 15](#_Toc462155546)

[8.2 Критерии включения 15](#_Toc462155547)

[8.3 Критерии исключения 15](#_Toc462155548)

[ИНформация о трабектедин (Йонделис®) 16](#_Toc462155549)

[9.1 Показания для применения трабектедин (Йонделис®) 16](#_Toc462155550)

[9.2 Коррекция дозы в ходе лечения 17](#_Toc462155551)

[9.3 Сопутствующее лечение 17](#_Toc462155552)

[9.4 Лечение после исследования 17](#_Toc462155553)

[9.5 Применение трабектедин (Йонделис®) у особых популяций пациентов 18](#_Toc462155554)

[9.6 Рекомендации по приготовлению раствора 18](#_Toc462155555)

[9.7 Побочные действия 19](#_Toc462155556)

[9.8 Противопоказания 21](#_Toc462155557)

[9.9 Лекарственное взаимодействия 21](#_Toc462155558)

[9.10 Особые указания 21](#_Toc462155559)

[ИНФОРМАЦИЯ О ПЕГИЛИРОВАННОМ ЛИПОСОМАЛЬНОМ ДОКСОРУБИЦИНЕ (КЕЛИКС®) 24](#_Toc462155560)

[10.1 Показания для применения пегилированного липосомального доксорубицина (Келикс®) 24](#_Toc462155561)

[10.2 Способы применения и дозы 24](#_Toc462155562)

[10.3 Модификация режима дозирования 24](#_Toc462155563)

[10.4 Правила приготовления, введения и хранения раствора для инфузий 27](#_Toc462155564)

[10.5 Побочные действия 28](#_Toc462155565)

[10.6 Противопоказания 29](#_Toc462155566)

[10.7 Лекарственные взаимодействия 29](#_Toc462155567)

[10.8 Особые указания 29](#_Toc462155568)

[Комбинированное применение трабектедина (Йонделис ®) с пегилированным липосомальным доксорубицином (Келикс®) 31](#_Toc462155569)

[ОЦенка БЕЗОПАСНОСТи ПАЦИЕНТов 35](#_Toc462155570)

[12.1 Отчетность о нежелательных явлениях 35](#_Toc462155571)

[12.2 Беременность 37](#_Toc462155572)

[Фармаконадзор и процедуры отчетности 37](#_Toc462155573)

[13.1 Обращение к спонсору по поводу безопасности и/или качества препарата 38](#_Toc462155574)

[13.2 Серьезные нежелательные явления 38](#_Toc462155575)

[13.3 Медицинские важные события 39](#_Toc462155576)

13.4 Жалобы по качеству продукта………………………………………………… 39

13.5 Передозировка…………………………………………………………………….39

[ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 39](#_Toc462155577)

[14.1 Первичный визит, неделя 0 (Визит 1) 40](#_Toc462155578)

[СТАТИСТИЧЕСКИЕ Аспекты 40](#_Toc462155579)

[ЭТИЧЕСКИЕ Аспекты 41](#_Toc462155580)

[16.1 Этические принципы 41](#_Toc462155581)

[16.2 Законы и постановления 42](#_Toc462155582)

[16.3 Информированное согласие 42](#_Toc462155583)

[АДМИНИСТРАТИВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ 42](#_Toc462155584)

[17.1 Одобрение/регистрация в регулирующих органах 42](#_Toc462155585)

[17.2 Поправки к протоколу 42](#_Toc462155586)

[17.3 Требуемая предварительная документация 42](#_Toc462155587)

[17.4 Журнал идентификации и регистрации участников 43](#_Toc462155588)

[17.5 Исходная документация 43](#_Toc462155589)

[Заполнение индивидуальной регистрационной карты 43](#_Toc462155590)

[Обеспечение качества данных/Контроль качества 44](#_Toc462155591)

[Хранение документации 44](#_Toc462155592)

[Мониторинг 44](#_Toc462155593)

[КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТЬ 45](#_Toc462155594)

[ЗАЩИТА ДАННЫХ 45](#_Toc462155595)

[ПУБЛИКАЦИЯ И СООБЩЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ 45](#_Toc462155596)

[24.1 Публикация/сообщение результатов исследования 45](#_Toc462155597)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 46](#_Toc462155598)

**26 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…………………………………………………………… 47**

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРСОНАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

|  |  |
| --- | --- |
| Спонсор - исследователь: | ОО «Научно-медицинское общество»  При поддержке Джонсон& Джонсон в РК |
|  |  |
| Представители КИО: | Ким Ирина Спартаковна - директор КИО «Синерджи Ресерч Групп Казахстан», Тел.: 8(727)357 23 78  Моб. +7 705 7751290  e-mail: kim@synergycro.ru  050012 РК, г. Алматы, Мауленова 85,офис №213  Косанова Асель - специалист по клиническим исследованиям КИО «Синерджи Ресерч Групп Казахстан», монитор  Тел.: 8(727)357 23 78  Моб. +7 707 838 46 19  e-mail: kossanova@synergycro.ru  050012 РК, г. Алматы, Мауленова 85,офис №213 |
| Руководители НИР:  Проектный менеджер | Кайдарова Диляра Радиковна, координатор, Директор КазНИИ онкологии и радиологии, дмн  Есентаева Сурия Ертугыровна  Д.м.н., заведующий курсом онкологии и маммалогии КРМУ, председатель ОО «НМО»  Ким Ирина Спартаковна - директор КИО «Синерджи Ресерч Групп Казахстан», проектный менеджер |
| Этический комитет  Контактная информация представителей по безопасности компании Джонсон& Джонсон в РК: | Центральная комиссия по вопросам этики при МЗиСР РК. Республиканский центр развития здравоохранения  г. Астана, ул. Орынбор 8, подъезд 18В, 5 этаж, кабинет 504  Тел.: 8(7172)700 950  e-mail: nec\_moh.kz@mail.ru  Cаусакова Сания – секретарь  Иманбекова Раушан  старший специалист по фармаконадзору  (локальный офицер по безопасности)  [drugsafetyKZ@its.jnj.com](mailto:drugsafetyKZ@its.jnj.com) |

СПИСОК ЦЕНТРОВ:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Название** | **Клиническая база** | **Адрес** |
| Сайт 001 | Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (КазНИИОиР) | 050022, г. Алматы,  проспект Абая, 91 |
| Сайт 002 | Городской онкологический диспансер г.Алматы | 050060 г. Алматы,  ул. Утепова, 3 |
| Сайт 003 | Южно-Казахстанский областной онкологический диспансер | 160000, г. Шымкент,  ул. Байтурсынова, б/н |
| Сайт 004 | Онкологический центр г. Астана | 010000, г.Астана,  ул.Манаса, 17 |
| Сайт 005 | Областной онкологический диспансер ЗКО | 0900005,  г. Уральск, ул. Алматинская, 58 |
| Сайт 006 | Павлодарский областной онкологический диспансер | 140002, г. Павлодар  ул. Мира 41 |
| Сайт 007 | Восточно-Казахстанский областной онкологический диспансер | 070003, г. Усть-Каменогорск,  ул. Серикбаева, 1 |
| Сайт 008 | Областной онкологический диспансер СКО | 150000,  г.Петропавловск,  ул. М. Ауэзова, 133 |
| Сайт 009 | Алматинский региональный онкологический диспансер | г. Алматы, Медеуский район, ул. Демченко 83, 050019. |
| Сайт 010 | Кызылординский областной онкологический диспансер | 120008,г. Кызылорда,  пр. Абая, 51 |

# КРаткое содержание

|  |  |
| --- | --- |
| ПРЕПАРАТ: Йонделис® (Трабектедин) | |
| НАЗВАНИЕ | неинтервенционное, многоцентровое исследование по использованию препарата Йонделис® (Трабектедин) в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином при лечении пациентов с частично-платиночувствительным рецидивирующим раком яичника в рутинной практике врача |
| ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ | Основная цель:  Оценка частоты объективного ответа (ЧОО)  (Временные рамки: с 1-го цикла лечения до конца лечения + 4 мес последующего наблюдения или до прогрессирования заболевания или смерть)  Вторичные цели:  - Выживаемость без прогрессирования (ВБП):  Временные рамки: с даты первого цикла лечения до конца лечения + 4 мес последующего наблюдения или до прогрессирования заболевания или смерть)  - Профиль безопасности |
| ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ | неинтервенционное, обсервационное, несравнительное |
| ИССЛЕДУЕМАЯ ГРУППА | пациентки с частично-платиночувствительным рецидивирующим раком яичника |
| Основные критерии отбора | Критерии включения   * Возраст ≥18 * Гистологический подтвержденный эпителиальный рак яичника * ECOG 0-1 * Пациенты с рецидивирующим платиночувствительным раком яичника(БПИ от 6 до 12 месяцев) * Пациенты, получившие 1-2 или более циклов лечения препаратом Йонделис в дозировке 1,1 мг/м2 в виде 3-часовой внутривенной инфузии после введения пегилированного липосомального доксорубицина в дозировке 30 мг/м2 в виде 60-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели * Пациенты, получившие не более 1 линии химиотерапии платиносодержащими режимами * Решение врача о терапии пациента Йонделисом * Письменное информированное согласие перед включением в исследование   Критерии исключения   * Возраст до 18 лет * Пациенты, получившие лечение более 2 линии химиотерапии * Пациенты с платино-рефрактерным типом рака яичника (прогрессирование на фоне химиотерапии 1-й линии) * Пациенты с платино-резистентным типом рака яичника: БПИ <6 месяцев (прогрессирование в течение шести месяцев после первой линии химиотерапии на основе платины) * Отказ пациента от центрального венозного катетера * Пациенты с нарушением функции печени (пациентов с повышенным уровнем билирубина) * Пациенты с нарушением функции почек (клиренс креатинина > 1.5 мг/дл) * Пациенты с нарушениями гематологических показателей (нейтропенией < 1500/мкл и тромбоцитопенией < 100000/мкл) * Пациенты с серьезными нарушениями ССС (у пациентов с заболеваниями сердца и со снижением фракции левожелудочкового выброса) * Саркома Капоши у пациентов со СПИДом, которые могут эффективно лечиться локальной терапией или системной терапией альфа-интерфероном * Беременность, лактация |
| Общее ожидаемое число пациентов | 60 |
| Ожидаемое количество центров проведения | 10 центров |
| Лекарственные формы | Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 1 мг |
| Способ приема | Внутривенно, через центральный венозный катетер |
| Режим дозировки | Для терапии рецидивирующего рака яичников Йонделис назначается в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином (например, препаратом Келикс или его аналогами) каждые 3 недели. Йонделис вводится в дозировке 1,1 мг/м2 в виде 3-часовой внутривенной инфузии после введения пегилированного липосомального доксорубицина в дозировке 30 мг/м2 в виде 60-минутной внутривенной инфузии.  Всем больным следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, например, дексаметазоном 20 мг внутривенно за 30 минут до каждой инфузии препарата Йонделис с целью профилактики рвоты, а также с возможным гепатопротекторным действием. При необходимости могут применяться дополнительные противорвотные средства. |
| КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ | - Анализы крови будут проводиться в локальных лабораториях исследовательских центров, в рамках рутинной практики  - Полный анализ крови, включая тромбоциты и фракции лейкоцитов следует проводить до начала лечения, затем еженедельно в течение первых 2 циклов и далее 1 раз в течение каждого цикла |
| ГРАФИК ОБСЛЕДОВАНИЙ | Все пациенты будут обследоваться в начале исследования и через 3 курсов лечения препаратом Йонделис.  В течение периода исследования пациенты будут получать стандартную медицинскую помощь. |
| СТАТИСТИЧЕСКИЕ аспекты | Планируемое исследование является описательным. Опыт применения, показатели эффективности/безопасности будут задокументированы. Для описания переменных будет проведена описательная статистика.  Для описания количественных признаков будут вычислены: размах, минимум, максимум, среднее арифметическое значение, ошибка среднего, стандартное отклонение, дисперсия. Для определения типа распределения будет использоваться одновыборочный тест Колмогорова-Смирнова.  Для качественных признаков будет проведен частотный анализ (частоты, процентили).  Для сравнения показателей внутри группы будут использоваться методы парного сравнения: критерий Стьюдента для связанных пар, критерий знаков Уилкоксона.  Для сравнения двух качественных переменных - Критерий Мак-Нимара, больше двух применяется статистический метод х2 или таблицы сопряженности соответствующей размерности.  Для оценки эффективности и безопасности будет определена выживаемость без прогрессирования (ВБП - Progression Free Survival (PFS)) и — суммарная эффективность терапии (Overall Response Rate (ORR)). |
| ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ | Включение первого пациента: февраль 2017 г.  Включение последнего пациента: февраль 2018г.  Предполагаемая средняя продолжительность лечения: 4 месяца и 2 недели на одного пациента.  Период набора пациентов: 12 месяцев  Предполагаемый последний выбывший пациент: Сентябрь 2018 г.  Предполагаемая дата отчета/публикации: 4 квартал 2018 г. |

# График сбора данных

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Визит  1 | Визит  2 | Визит 3 | Визит 4 | Визит 5 | | Визит 6 | | Визит 7 | Визит 8 |
| Номер визита | | 1 день до начала инъекции | 2 или 3 цикл | 3 или 4  цикл | 4 или 5  цикл | 5 или 6  цикл | | 6 или 7  цикл | | 7 или 8  цикл | Заключительный, после 4 месяца с даты последней инъекции |
| Информированное согласие и проверка  критериев отбора | | X |  |  |  |  | |  | |  |  |
| Демографические данные | | X |  |  |  |  | |  | |  |  |
| Рост, вес | | X |  |  |  |  | |  | |  |  |
| Анамнез заболевания | | X |  |  |  |  | |  | |  |  |
| Предыдущее лечение  (хирургическое и/или медикаментозное) | | X |  |  |  |  | |  | |  |  |
| Лечение трабектедин (Йонделис®) в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином | | | | | | | | | | |  |
| Причина начала лечения, Доза и схема лечения | | | | | | | | | | |  |
| Сопутствующее лечение | | | | | | | | | | |  |
| Оценка безопасности и переносимости \* | | | | | | | | | | |  |
| Ответ на лечение | | | | | | | | | | |  |
| CA 125\*\* | X\*\* | | X\*\* | X\*\* | X\*\* | X\*\* | X\*\* | | X\*\* | | X\*\* |
| МРТ ОМТ\*\* | X\*\* | |  |  | X\*\* |  |  | | X\*\* | | X\*\* |
| КТ ОГК\*\* | X\*\* | |  |  | X\*\* |  |  | | X\*\* | | X\*\* |
| УЗИ ОБП\*\* | X\*\* | |  |  | X\*\* |  |  | | X\*\* | | X\*\* |
| ЭКГ | X | |  |  | Х |  |  | |  | | Х |
| ОАК\*\*\* | X | | X | X | X | X | X | | X | | X |
| Биохимический анализ крови\*\*\*\* | X | | X | X | X | X | X | | X | | X |

\*Все нежелательные явления (для всех лекарственных препаратов) и особые ситуации (для трабектедин (Йонделис®)) будут регистрироваться в ходе исследования (начиная с первой инъекции и в течение 30 дней после последней инъекции в рамках исследования

\*\*Где применимо, и осуществляется в рамках повседневной клинической практики только в центре проведения исследования

\*\*\* - ОАК включают следующие данные анализов: гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, нейтрофилы.

\*\*\*\* - Биохимический анализ крови включают следующие обязательные данные анализов: общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин,аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, мочевина.

# ПОДПИСНАЯ СТРАНИЦА ПРОТОКОЛА

Со стороны спонсора

ОО «НМО»

Дата\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ФИО (Есентаева С.Е.)

Подпись\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Со стороны исследователя:

Я прочел протокол и выражаю согласие с тем, что в нем содержатся все данные, необходимые для проведения настоящего исследования. Я буду проводить исследования, как описано в данном документе, и завершу исследование в запланированные сроки.

Я подтверждаю, что несу ответственность за проведение исследования. Я согласен(на) проводить и контролировать описанное исследование.

Я предоставлю копии протокола и всю необходимую информацию всем подотчетным мне лицам, помогающим мне в проведении этого исследования. Я побеседую с ними об этом материале, чтобы убедиться, что они полностью информированы о проведении этого исследования и об обязательствах конфиденциальности.

Я соглашаюсь информировать о выполняемых ими обязанностях всех ассистентов, коллег и персонал, участвующих в проведении исследования. Будут обеспечены механизмы, обеспечивающие персонал центра необходимой информацией на протяжении всего исследования.

Я понимаю, что если Спонсор-исследователь примет решение досрочно завершить или приостановить данные Клинические Испытания в любое время, по какой бы то ни было причине, о таком решении мне будет сообщено письменно. С другой стороны, если я решу прекратить участие в данных Клинических Испытаниях, я сообщу о таком решении Спонсор-исследователю письменно.

Исследователь

Есентаева Сурия Ертугыровна

Д.м.н., заведующий курсом онкологии и маммалогии КРМУ, председатель ОО «НМО»

Дата\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ФИО\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Подпись\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

.

# Введение и обоснование

Заболеваемость раком яичника занимает второе место по распространенности среди онкологических болезней женской репродуктивной системы в Республике Казахстан. Рак яичников часто метастазирует на поверхность брюшной полости и в конечном итоге распространяется в другие внутренние органы. На ранних стадиях рак яичников, как правило, имеет неопределенные симптомы, которые не так легко распознать и поэтому пациенты часто связывают их с другими, менее серьезным причинами. Симптомы могут включать боли в животе, избыточный метеоризм, потерю аппетита и нерегулярные кровотечения. Поэтому на ранних стадиях у большинства женщин заболевание не диагностируются. В связи с этим, 5-летняя выживаемость рака яичников составляет около 50%. Хотя значительная часть женщин с раком яичников реагируют на начальную химиотерапию, но у многих из них рак рецидивируют в течение 2 лет после окончания лечения. Рецидив рака яичников может быть классифицирован на основе времени от начальной химиотерапии до рецидива заболевания: при платиночувствительном раке яичников рецидив заболевания возникает через 6 месяцев или более после окончания платиносодержащей химиотерапии; при платинорезистентном раке рецидив заболевания возникает менее чем через 6 месяцев от момента окончания платиносодержащей химиотерапии. Платиночувствительный рак яичника подразделяется на: платиночувствительный рак яичника (безрецидивный интервал составляет 12 месяцев или более) и частично- платиночувствительный рак яичника (безрецидивный интервал составляет от 6 до 12 месяцев). Рак яичников считается платинорефрактерным в случае отсутствия ответа на первую линию терапии или прогресса во время нее.

По данным МАИР (Международного Агентства по изучению рака), ежегодно в мире регистрируется более 160 тыс. новых случаев рака яичников и более 100 тыс. женщин умирают от злокачественных опухолей этого органа. В Казахстане ежегодно рак яичников выявляется более чем у 800 женщин. В 2011 году выявлено 932 женщины с данной патологией. У 36,6% пациенток рак яичников выявлен в I-II стадии, у 11,5% – в IV стадии. Показатель заболеваемости составил 5,6 на 100 000 населения. Согласно данным КазНИИОиР, на конец 2012 г. заболеваемость раком яичников в Казахстане составила 31 человек на 100 000 населения с 10% летальностью наблюдаемого контингента, из которых более половины (54,8%) живут более 5 лет, в то время как мировой показатель пятилетней выживаемости составляет около 30%.

До настоящего времени комбинация карбоплатина и паклитаксела остается стандартной терапией первой линии. Однако, несмотря на 80% частоту ответа на первую линию химиотерапии, у многих больных развивается рецидив заболевания. Выбор наиболее подходящего лечения и определение сроков терапии при рецидиве является сложным. Решение о выборе препаратов для химиотерапии второй линии должно базироваться в первую очередь на определении чувствительности опухоли к производным платины после проведенной химиотерапии первой линии.

Цель данного исследования дополнить имеющиеся клинические данные по применению препарата Йонделис у пациентов с частично-платиночувствительным раком яичника, тем самым оценить современные возможности лекарственного лечения больных с платиночувствительными рецидивами рака яичника с использованием новых комбинированных режимов терапии, включающих Йонделис.

# Глоссарий

|  |  |
| --- | --- |
| ЧОО | Частотоа объективного ответа |
| ВБП | Выживаемость без прогрессирования |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group  (пятибалльная шкала оценки общего состояния онкологического больного 0-4) |
| БПИ | Бесплатиновый интервал |
| ССС | Сердечно-сосудистая система |
| СПИД | Синдром приобретенного иммунного дефицита |
| СА 125 | Раковый антиген 125 (Сancer Аntigen 125) |
| МРТ ОМТ | Магнитно-резонансная томография органов малого таза |
| КТ ОГК | Компьютерная томография органов грудной клетки |
| УЗИ ОБП | Ультразвуковое исследование органов брюшной полости |
| ЭКГ | Электрокардиография |
| ОАК | Общий анализ крови |
| МАИР | Международное Агентство по изучению рака |
| АСН | Абсолютное содержание нейтрофилов |
| ГГТ | Гамма-глутамилтранспептидаза |
| АЛТ | Аланин-аминотрансфераза |
| АСТ | Аспартат-аминотрансфераза |
| КФК | Креатин-фосфокиназа |
| ППТ | Площадь поверхности тела |
| CYP3A4 | Ферменты семейства цитохромов 450 (cytochrome P450) |
| СК | Саркома Капоши |
| NCI-CTC | Национальный институт рака |
| ЛПЭ | Ладонно-подошвенный синдром |
| ANC | Абсолютное число нейтрофилов |
| MUGA | Многовходная ангиография (Multigated Angiography) |
| ЭхоКГ | Эхокардиография |
| СПИД-СК | СПИД-ассоциированный саркома Капоши |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| РЯ | Рак яичников |
| ХТ | Химиотерапия |
| ОЭ | Объективные эффекты |
| КРО | Контроль роста опухоли |
| ДИ | Доверительный интервал |
| НЯ | Нежелательные явления |
| ПЛД | Пегилированный липосомальный доксорубицин |
| ВГН | Верхняя граница нормы |
| ИРК | Индивидуальная регистрационная карта |
| ЦЭК | Центральный этический комитет |
| ЛЭК | Локальный этический комитет |
| IRB/IEC | Комитет по этике |

# Цели исследования

## Основная цель

Оценить частоту объективного ответа по шкале RECIST 1.1

|  |  |
| --- | --- |
| Вид ответа | Описание |
| Полный ответ | исчезновение всех опухолевых очагов |
| Частичный ответ | уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 30% |
| Прогрессирование заболевания | увеличение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 20% или появление новых опухолевых очагов. |
| Стабилизация заболевания | уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага от 20 до 30%. |

## Второстепенные цели

* Выживаемость без прогрессирования
* Безопасность

# ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Это проспективное, неинтервенционное наблюдательное, многоцентровое исследование для выявления безопасности, переносимости и надлежащего использования препарата трабектедин (Йонделис®) в соответствии с утвержденной инструкцией лекарственного средства в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином (генерический препарат) при лечении пациентов с частично-платиночувствительным раком яичника в рутинной практике врача.

Исследование будет проводиться в специализированных лечебных учреждениях в которых имеется доступ пациентов к вышеназванным препаратам, а у врачей соответствующий опыт их применения. Решение о начале лечения препаратом трабектедин (Йонделис®) в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином должно быть принято до предложения принять участие в исследовании и в соответствии с клинической практикой.

Участие пациентки в этом исследовании ни в коей мере не повлияет на ее обычное медицинское обслуживание или на какие-либо льготы, на которые она в ином случае имеет право. Все решения по поводу лечения будут приниматься по усмотрению задействованного врача, в соответствии с клинической практикой и в соответствии с утвержденными местными инструкциями по применению препарата. Будут собираться только данные из клинической практики.

# Отбор пациентов

## Запланированное число пациентов

К участию в исследовании будет привлечено 60 пациенток с частично платиночувствительным рецидивирующим раком яичников из 10 центров в разных городах РК.

В каждом центре врач до начала исследования определит количество пациентов, которые смогут принять участие в исследовании, в зависимости от возможностей центра обеспечить для всех участников наблюдения проведение полного цикла лечения, согласно Протокола (от 3до 9 пациентов на каждый исследовательский центр). Если исследователь пожелает включить больше пациентов, чем изначально планировалось, для этого необходимо будет получить разрешение спонсора.

## Критерии включения

* Возраст ≥18
* Гистологический подтвержденный эпителиальный рак яичника
* ECOG 0-1
* Пациенты с рецидивирующим платиночувствительным раком яичника
* (БПИ от 6 до 12 месяцев)
* Пациенты, получившие не более 1 линии химиотерапии платиносодержащими режимами
* Пациенты, в процессе лечения Йонделисом, получившие 1-2 циклов лечения препаратом Йонделис по поводу рецидива платиночувствительного рака яичника, в дозировке 1,1 мг/м2 в виде 3-часовой внутривенной инфузии после введения пегилированного липосомального доксорубицина в дозировке 30 мг/м2 в виде 60-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели
* Решение врача о терапии пациента Йонделисом
* Подписанное письменное информированное согласие перед включением в исследование

## Критерии исключения

* Возраст до 18 лет
* Пациенты, получившие лечение более 2 линии химиотерапии
* Пациенты с платино-рефрактерным типом рака яичника (прогрессирование на фоне химиотерапии 1-й линии)
* Пациенты с платино-резистентным типом рака яичника:
* БПИ <6 месяцев (прогрессирование в течение шести месяцев после первой линии химиотерапии на основе платины)
* Отказ пациента от центрального венозного катетера
* Пациенты с нарушением функции печени (пациентов с повышенным уровнем билирубина)
* Пациенты с нарушением функции почек (клиренс креатинина >1.5 мг/дл)
* Пациенты с нарушениями гематологических показателей (нейтропенией < 1500/мкл и тромбоцитопенией < 100000/мкл)
* Пациенты с серьезными нарушениями ССС (у пациентов с заболеваниями сердца и со снижением фракции левожелудочкового выброса)
* Саркома Капоши у пациентов со СПИДом, которые могут эффективно лечиться локальной терапией или системной терапией альфа-интерфероном
* Беременность, лактация

# ИНформация о трабектедин (Йонделис®)

Данное исследование разработано с учетом клинической практики и является

неинвазивным. В силу этого все препараты лечащему врачу следует назначать в

соответствии с утвержденной местной маркировкой. Трабектедин (Йонделис®) не будет поставляться спонсором.

## Показания для применения трабектедин (Йонделис®)

Йонделис® должен применяться под руководством врача, имеющего опыт в проведении химиотерапии. Его применение должно осуществляться персоналом, обученным работе с цитотоксичными препаратами. Препарат строго рекомендуется вводить через центральный венозный катетер.

Для терапии рецидивирующего рака яичников Йонделис® назначается в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином (например, препаратом Келикс или его аналогами) каждые 3 недели. Йонделис® вводится в дозировке 1,1 мг/м2 в виде 3-часовой внутривенной инфузии после введения пегилированного липосомального доксорубицина в дозировке 30 мг/м2 в виде 60-минутной внутривенной инфузии. Всем больным следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, например, дексаметазоном 20 мг внутривенно за 30 минут до каждой инфузии препарата Йонделис® с целью профилактики рвоты, а также с возможным гепатопротекторным действием. При необходимости могут применяться дополнительные противорвотные средства.

Йонделис® можно вводить только при следующих лабораторных показателях:

- абсолютное содержание нейтрофилов (АСН) ≥ 1500/мкл

- количество тромбоцитов ≥ 100 000/ мкл

- уровень гемоглобина ≥ 9 г/дл

- уровень билирубина,  не превышающий верхнюю границу нормы

- уровень щелочной фосфатазы (несвязанный с поражением костной системы), не превышающий более чем в 2,5 раза верхнюю границу нормы (при повышении уровня щелочной фосфатазы, возможно связанного с поражением костной системы, необходимо определить уровень печеночных изоферментов 5-нуклеотидазы или гамма-глутамилтранспептидазы) (ГГТ)

- уровни аланин-аминотрансферазы (АЛТ) и аспартат-аминотрансферазы

(АСТ), не превышающие более чем в 2,5 раза верхнюю границу нормы

- содержание альбумина ≥ 25 г/л

- клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин

- при комбинированной терапии рака яичников: при уровне сывороточного креатинина ≤ 1,5 мг/дл (≤ 132,6 мкмоль/л) или клиренсе креатинина ≥ 60 мл/мин

- уровень креатин-фосфокиназы (КФК) не превышающей более чем в 2,5 раза верхнюю границу нормы

Повторные инфузии препарата Йонделис® также можно проводить только при соблюдении вышеперечисленных критериев. В противном случае инфузию откладывают на срок до 3 недель до достижения соответствия лабораторных показателей крови вышеперечисленным критериям, при этом препарат вводят в той же дозе, в случае отсутствия других негематологических нежелательных явлений 3-4 степени.

Если токсичность сохраняется более 3 недель, то следует рассмотреть возможность отмены лечения Йонделис®.

## Коррекция дозы в ходе лечения

Соответствие пациента исходным критериям, описанным выше, должно сохраняться до повторного введения препарата.

В течение первых двух 3-недельных циклов уровни щелочной фосфатазы, билирубина, КФК и аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) следует контролировать еженедельно, а в последующих циклах – по крайней мере 1 раз между инфузиями.

Дозу препарата при следующей инфузии снижают до 1,2 мг/м2 в монотерапии и до 0,9 мг/м2 в комбинированной терапии при появлении в любое время между инфузиями хотя бы одного из следующих явлений:

- нейтропения < 500/мкл, сохраняющаяся более 5 дней или сопровождаю-щаяся лихорадкой или инфекцией

- тромбоцитопения < 25 000/мкл

- повышение уровня билирубина выше верхней границы нормы

- повышение уровня щелочной фосфатазы (несвязанного с поражением костной системы), более чем в 2,5 выше верхней границы нормы

- повышение уровня аминотрансфераз (АСТ или АЛТ) более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы, не нормализовавшееся к 21 дню цикла, при комбинированной терапии рака яичников повышение уровня АСТ или АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы, не нормализовавшееся к 21 дню цикла. Дозировка пегилированного липосомального доксорубицина также должна быть снижена до 25 мг/м2.

- любое побочное явление 3 или 4 степени тяжести (например, тошнота, рвота, слабость)

После снижения дозы из-за токсичности ее обратное повышение в последующих циклах не рекомендуется. Если какая-либо из токсических реакций вновь появляется в последующих циклах, а лечение дает благоприятный клинический эффект, то доза может быть далее снижена до 0,75 мг/м2 при применении Йонделис® в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином. Если дозу нужно снизить еще, то следует рассмотреть возможность отмены лечения. Могут быть введены колониестимулирующие факторы для коррекции гематологической токсичности в последующих циклах

## Сопутствующее лечение

Любое дополнительное лечение, которое пациент получает в начале или в любой момент исследования, рассматривается, как сопутствующее лечение и должно быть отражено на соответствующих страницах регистрационной карты.

## Лечение после исследования

Препараты, применяемые в исследовании (трабектедин (Йонделис®) и пегилированный липосомальный доксорубицин), доступны для пациента. По окончанию исследования Исследователь определит, какое лечение лучше подходит пациенту.

## Применение трабектедин (Йонделис®) у особых популяций пациентов

Дети

Безопасность и эффективность трабектедина у детей не установлена. Таким образом, данный лекарственный препарат не следует применять у детей и подростков, пока не будут получены более подробные данные.

Пожилые пациенты

Различий в безопасности у данной популяции пациентов выявлено не было. Возраст старше 65 лет не оказывал влияния на исход. Возраст не влияет на плазменный клиренс и объем распределения трабектедина. Коррекция доз на основе только возраста обычно не рекомендуется.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушением функции печени возможно повышение риска токсических реакций. Рекомендации по начальной дозе у данных пациентов отсутствуют, так как применение трабектедина у пациентов с нарушением функции печени не было тщательно изучено. У данных пациентов рекомендуется соблюдение особой осторожности, а также может потребоваться изменение дозы, так как возможно повышение системных уровней препарата и повышение риска токсических реакций со стороны печени. Пациенты с повышением билирубина на момент начала цикла терапии не должны получать препарат Йонделис®.

Пациенты с нарушениями функции почек

Исследования, включавшие пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин; комбинированная терапия при раке яичника < 60 мл/мин) не проводились, поэтому препарат Йонделис® не должен применяться в данной популяции пациентов. Ожидается, что легкое или среднетяжелое нарушение функции почек не будет влиять на фармакокинетику трабектедина.

## Рекомендации по приготовлению раствора

Для проведения инфузии Йонделис® растворяют и разбавляют с использованием соответствующих методов асептики и соблюдением правил обращения с цитотоксичными препаратами.

Во флакон с 1 мг трабектедина добавляют 20 мл стерильной воды для инъекций и встряхивают до полного растворения, получая раствор с концентрацией 0,05 мг/мл. Для ввода 20 мл стерильной воды для инъекций во флакон используется шприц. Раствор должен быть прозрачным, бесцветным или коричневато-желтым, без видимых частиц.

Перед инфузией полученный раствор разбавляют.

Для разбавления раствора используют 0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы.

Йонделис® нельзя смешивать или разбавлять другими препаратами. Нужное количество раствора высчитывается следующим образом:

Объем (мл) = ППТ(м²) х индивидуальная доза(мг/м²)

0,05 мг/мл

где ППТ – это площадь поверхности тела.

Для инфузии через центральный венозный катетер нужное количество раствора, содержащего необходимую дозу препарата, отбирают из флакона шприцем и вносят в инфузионный мешок/флакон, содержащий не менее 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы. Препарат строго рекомендуется вводить через центральный венозный катетер.

При отсутствии возможности инфузии в центральную вену и необходимости введения в периферическую вену нужное количество раствора вводят в инфузионный мешок/флакон, содержащий не менее 1000 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

После введения инфузионного раствора пегилированного липосомального доксорубицина и перед введением препарата Йонделис® система для внутривенного введения должна быть тщательно промыта 5% водным раствором декстрозы. Пегилированный липосомальный доксорубицин нельзя смешивать с 0,9% раствором натрия хлорида.

Перед введением парентеральные растворы визуально проверяют на предмет отсутствия частиц и изменение цвета. После растворения и разбавления раствор химически и физически стабилен в течение 30 часов при 25ºC. После растворения раствор должен быть разведен немедленно. Общее время от растворения до окончания введения пациенту не должно превышать 30 часов.

Йонделис® не проявляет несовместимости с поливинилхлоридом и полиэтиленом инфузионных мешков и трубок, а также с титаном внутрисосудистых катетеров.

## Побочные действия

Самыми распространенными побочными явлениями любой степени тяжести были тошнота, слабость, рвота, анорексия, нейтропения, повышение уровня АСТ/АЛТ, анемия и тромбоцитопения.

Летальный исход в результате побочных явлений был у 1,9% пациентов. Смерть обычно наступала в результате комбинации неблагоприятных явлений, включая панцитопению и фебрильную нейтропению; некоторые случаи включали сепсис, поражение печени, почечную или полиорганную недостаточность и рабдомиолиз.

Ниже указаны нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто (≥10%), часто (≥1 % , < 10 %), нечасто (≥0,1 %, <1 %), редко (≥0,01 %, <0,1 %) и очень редко (<0,01 %).

Очень часто( ≥10%)

- головная боль

- анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения

- повышение уровней креатинина, креатинфосфокиназы, альбумина, аланин-

аминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гаммаглутамилтрансфе-

разы, щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия

- тошнота, рвота, запор, анорексия

- усталость, астения

Часто (≥1 %, < 10 %)

- головокружение

- инфекции

- фебрильная нейтропения

- диарея, стоматит, боль в животе, диспепсия, боль в верхней части живота

- извращение вкуса, периферическая сенсорная нейропатия, парестезии,

бессонница

- алопеция

- снижение артериального давления, “приливы” крови

- одышка, кашель

- миалгия, артралгия, боль в пояснице

- обезвоживание, снижение аппетита, гипокалиемия

- повышение температуры тела, отеки, периферические отеки, снижение

массы тела, реакции в месте введения препарата

Печеночная недостаточность

Редкие случаи печеночной недостаточности (включая случаи с летальным исходом) были зарегистрированы у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями, получавших терапию трабектидином. Некоторые потенциальные факторы риска, которые, возможно, способствовали увеличению токсичности трабектедина наблюдались в случаях применения доз, не соответствовавших с рекомендациями к применению, потенциальные CYP3A4 взаимодействия в связи с многочисленными конкурирующими субстратами CYP3A4 или ингибиторами CYP3A4, или отсутствие премедикации дексаметазоном.

Терапия рака яичников в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином

У большинства пациентов, пролеченных препаратом Йонделис® могут быть нежелательные реакции при любой степени (99%) и 25% нежелательных реакций 3 или 4 степени тяжести.

Очень часто ≥10%

- головная боль

- анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения

- гипокалиемия, анорексия

- одышка, кашель

- тошнота, рвота, запор, диарея, боль в животе, стоматит, диспепсия

- гипербилирубинемия, повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспар-

татаминотрансферазы, щелочной фосфатазы

- ладонно-подошвенный синдром, алопеция, сыпь

Часто ≥1 %, < 10 %

- периферическая сенсорная нейропатия, извращение вкуса, синкопе

- нейтропеническая инфекция, нейтропенический сепсис

- фебрильная нейтропения, панцитопения, недостаточность костного мозга,

гранулоцитопения, повышение уровней креатинфосфокиназы, креатинина,

гаммаглутамилтрансферазы, конъюгированного билирубина

- обезвоживание

- бессонница

- учащенное сердцебиение, дисфункция левого желудочка (после прекраще-

ния терапии наблюдалось улучшение)

- легочная эмболия, отек легких

- гепатотоксичность

- гиперпигментация кожи

- скелетно-мышечные боли, миалгия

- острая почечная недостаточность

- повышение температуры тела, усталость, астения, воспаление слизистых

- периферические отеки, отеки, боли на месте введения катетера, эритема на

месте введения катетера, воспаления на месте введения катетера

Рабдомиолиз

Рабдомиолиз наблюдался у менее 1% пациентов применявших препарат в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином.

Аллергические реакции

Во время клинических испытаний были сообщения о 2% случаев реакции гиперчувствительности у пациентов, получавших трабектедин либо самостоятельно, либо в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицина гидрохлоридом, большинство из этих случаев были 1 или 2 степени тяжести.

В постмаркетинговом периоде отмечались редкие случаи реакции гиперчувствительности с очень редким смертельным исходом у пациентов, получав-ших трабектедин либо самостоятельно, либо в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицина гидрохлоридом.

Экстравазация и некроз тканей

В постмаркетинговом периоде отмечались несколько случаев проникновения трабектедина в ткани с развитием некроза и необходимостью хирургического удаления (см. раздел «Особые указания»).

Септический шок

В клинических исследованиях и при пострегистрационном клиническом применении трабектедина как препарата монотерапии, так и в комбинированной терапии с пегилированным липосомальным доксорубицином случаи развития септического шока (в ряде случаев фатального) наблюдались редко.

## Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата

- активная тяжелая или неконтролируемая инфекция

- беременность и период лактации

- детский и подростковый период до 18 лет

## Лекарственное взаимодействия

Йонделис® метаболизируется в основном CYP3A4. Поэтому одновременное применение потенциальных ингибиторов этого фермента, например, пероральных кетоконазола, флуконазола, ритонавира, кларитромицина или апрепитанта, может повышать концентрацию трабектедина в крови. При необходимости применения таких комбинаций следует тщательно контролировать развитие токсичности.

Концентрация трабектедина увеличивается на 19% при одновременном применении дексаметазона.

Применение активаторов фермента CYP3A4, например, рифампицина,

фенобарбитала, препаратов зверобоя продырявленного, может еще больше увеличивать клиренс трабектедина.

Трабектедин является субстратом P-гликопротеина. Одновременное применение ингибиторов P-gp, например, циклоспорина и верапамила, может изменять распределение и/или выведение трабектедина. Клиническая значимость этого взаимодействия не установлена и следует проявлять осторожность при одновременном назначении Йонделиса® и ингибиторов P-гликопротеина.

Показатели плазменной фармакокинетики 30 мг/м2 пегилированного липосо-мального доксорубицина при применении 1,1 мг/м2 Йонделиса® по сравнению с монотерапией пегилированным липосомальным доксор-убицином сопоставимы.

Йонделис® показал аддитивный или синергический эффект при совместном применении с доксорубицином.

## Особые указания

Йонделис® следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии.

Настоятельно рекомендуется проводить инфузию через центральный венозный катетер. При введении Йонделиса® в периферические вены могут развиться потенциально тяжелые реакции в месте инъекции. Отмечалось несколько случаев проникновения трабектедина в ткани с развитием некроза и необходимостью хирургического удаления. Специфического антидота при проникновении трабектедина в ткани не существует.

Следует проявлять осторожность при нарушениях функции печени и/или почек, при повышении уровня креатинфосфокиназы, при угнетении функции костного мозга.

Следует проявлять осторожность при применении Йонделиса® одновременно с препаратами, оказывающими гепатотоксическое действие, так как при этом повышает риск гепатотоксичности. В период лечения Йонделисом® следует избегать приема алкоголя.

Поскольку при печеночной недостаточности уровень системного воздействия трабектедина, вероятно, усиливается, и риск гепатотоксичности может повышаться, то за больными с клинически значимым поражением печени, например, активным хроническим гепатитом, требуется тщательное наблюдение и при необходимости коррекция дозы. При повышенном уровне билирубина очередную инфузию Йонделиса® проводить нельзя.

Обратимое острое повышение уровня АСТ и АЛТ наблюдалось у пациентов, получающих монотерапию и комбинированную терапию препаратом Йонделис®. Повышение уровня АСТ и АЛТ 3 и 4 степени наблюдалось на 8 день очень часто, 4 степени – часто, и уменьшалось ниже 3 и 4 степени за 8 дней. Повышение уровня АСТ и АЛТ некумулятивно и уменьшается по величине и степени в каждом следующем цикле.

Больным с повышенным уровнем АСТ, АЛТ или щелочной фосфатазы между циклами введения препарата Йонделис® может потребоваться снижение дозы.

Перед началом и в ходе лечения следует контролировать клиренс креатинина. Йонделис® нельзя применять у больных с клиренсом креатинина < 30 мл/мин в монотерапии или у больных с клиренсом креатинина < 60 мл/мин в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином.

До начала лечения, еженедельно в течение первых 2 циклов и затем 1 раз в течение каждого цикла следует проводить полный анализ крови, включая тромбоциты и фракции лейкоцитов. Йонделис® не следует назначать пациентам с нейтропенией < 1500/мкл и тромбоцитопенией < 100000/мкл. При наблюдении тяжелой нейтропении (< 500/мкл) в течение 5 дней, сопровождающейся лихорадкой или инфекцией рекомендуется уменьшение дозы.

В комбинированной терапии с пегилированным липосомальным доксорубицином очень часто отмечалась лейкопения 3 или 4 степени. Нижний уровень нейтрофилов наблюдался с медианой 15 дней и восстанавливался в течение недели.

Всем больным следует проводить премедикацию кортикостероидами, например, дексаметазоном. При необходимости могут применяться дополнительные противорвотные средства.

Йонделис® нельзя применять у больных с уровнем КФК, превышающем верхнюю границу нормы более чем в  2,5 раза.

Следует проявлять осторожность при применении Йонделиса® одновременно с препаратами, способными вызвать рабдомиолиз, например, статинами, поскольку при этом может повышаться риск развития рабдомиолиза.

Рабдомиолиз отмечался редко, серьезное повышение уровня КФК имели 4% и 2% при монотерапии и комбинированной терапии соответственно, обычно при наличии миелотоксичности, тяжелого нарушения функции печени или почечной недостаточности. Поэтому при появлении любой из этих форм токсичности, а также мышечной слабости или болей в мышцах, следует контролировать состояние больного. В случае рабдомиолиза следует незамедлительно начать поддерживающую терапию (нагрузку жидкостью, защелачивание мочи и диализ) в зависимости от показаний. До полного восстановления больного применение Йонделиса® прекращают. Йонделис® - это цитотоксический противоопухолевый препарат. При обращении с ним нужно проявлять осторожность.

Следует соблюдать правила обращения и утилизации для противораковых препаратов.

Неиспользованный препарат и отходы следует уничтожать в соответствии с местными требованиями к уничтожению цитотоксических лекарственных средств.

При случайном попадании препарата на кожу, слизистые оболочки или в глаза следует немедленно промыть место контакта большим количеством воды.

Аллергические реакции

В постмаркетинговом периоде отмечались редкие случаи реакции гиперчувствительности, с очень редким смертельным исходом у пациентов, получавших трабектедин либо самостоятельно, либо в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицина гидрохлоридом (см. раздел «Побочные действия»).

Применение у детей

Безопасность и эффективность применения препарата у детей до 18 лет не установлены. Йонделис® не следует применять у детей, пока не будут получены дополнительные данные.

Пожилые больные

Коррекция дозы, исходя только из возраста, обычно не рекомендуется. Больные с нарушением функций печени

Йонделис® нельзя применять при повышенном уровне билирубина. У больных с нарушением функций печени риск токсичности может быть повышен. При лечении таких больных следует проявлять особую осторожность. Возможна коррекция дозы с целью уменьшения риска гепатотоксичности.

Больные с нарушением функций почек

Йонделис® нельзя применять у этой категории больных. Слабое или умеренно выраженное нарушение функций почек скорее всего не влияет на фармакокинетику трабектедина.

Беременность и лактация

Применение трабектедина во время беременности может вызывать серьезные врожденные дефекты.

Мужчины, способные к зачатию, и женщины, способные к деторождению, должны пользоваться эффективными средствами контрацепции в период лечения и в течение 3 (женщины) или 5 (мужчины) месяцев после окончания лечения. Мужчинам следует информировать врача о беременности партнерши во время лечения и в течение 5 месяцев после его окончания.

При наступлении беременности женщины должны немедленно известить об этом лечащего врача.

Йонделис® может оказывать генотоксическое действие. Перед началом лечения следует проконсультировать больного о целесообразности консервации спермы из-за возможности развития необратимой импотенции.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Некоторые побочные действия препарата (слабость/астения) могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении этих явлений следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

# ИНФОРМАЦИЯ О ПЕГИЛИРОВАННОМ ЛИПОСОМАЛЬНОМ ДОКСОРУБИЦИНЕ (КЕЛИКС®)

## Показания для применения пегилированного липосомального доксорубицина (Келикс®)

- распространенный рак яичников при неэффективности химиотерапии первой линии препаратами платины

- монотерапия метастатического рака молочной железы при наличии повышенного риска кардиологических осложнений

- прогрессирующая множественная миелома (в комбинации с бортезомибом) у пациентов, которые получили, как минимум, один курс химиотерапии и перенесли трансплантацию костного мозга, или которым трансплантация не показана

- СПИД-ассоциированная саркома Капоши (СК) у пациентов с низким уровнем СD4 (< 200 СD4 лимфоцитов/мм3) и распространенной слизисто-кожной или висцеральной формой болезни.

Келикс® может применяться для системной химиотерапии первой линии или для химиотерапии второй линии у больных с саркомой Капоши, прогрессирующей на фоне комбинированной системной химиотерапии, включающей, по крайней мере, два из следующих агентов – винка алкалоид, блеомицин и стандартный доксорубицин (или другой антрациклин), или пациентов, которые не переносят такую терапию.

## Способы применения и дозы

Келикс® обладает специфическими фармакокинетическими свойствами и не должен применяться чередующимися циклами терапии с традиционным доксорубином.

Келикс® следует вводить только под наблюдением квалифицированного онколога, имеющего опыт введения цитотоксических агентов.

Рак молочной железы/яичников

Келикс® вводится внутривенно капельно после разведения 5% раствором глюкозы – по 50 мг/м2 площади тела пациента один раз в 4 недели.

При расчетной дозе менее 90 мг концентрат разводят в 250 мл 5% раствора глюкозы для инфузий; при дозе 90 мг и более – в 500 мл.

Лечение продолжают до тех пор, пока пациентка нормально переносит терапию и не наступает прогрессирование заболевания.

Первое введение осуществляют со скоростью не более 1 мг/мин для того, чтобы снизить риск развития инфузионных реакций. При отсутствии реакций последующие инфузии можно проводить в течение 60 минут.

Введение препарата больным, у которых отмечались инфузионные реакции на предыдущее введение, следует модифицировать следующим образом: 5% расчетной дозы вводят медленно в течение 15 минут. При отсутствии реакции введение продолжают с удвоенной скоростью в течение еще 15 минут. При хорошей переносимости инфузию продолжают в течение последующего часа (общая продолжительность введения 90 минут).

## Модификация режима дозирования

В случае развития нежелательных явлений, таких как ладонно-подошвенный синдром (ЛПЭ), стоматит или гематологическая токсичность, доза препарата Келикс® может быть снижена или отложена. Рекомендации относительно модификации дозы препарата Келикс® при наличии этих нежелательных эффектов приведены далее в таблицах. Степени токсичности, приведенные в таблицах, основываются на критериях общей токсичности согласно рекомендациям Национального института рака (NCI-CTC).

В таблицах для ЛПЭ (табл. 2) и стоматита (табл. 3) приведены схемы для модификации дозы при лечении рака молочной железы или яичника (модификация рекомендованного 4-недельного цикла лечения);

В таблице гематологической токсичности (табл. 4) приведена схема для модификации доз только у пациентов с раком молочной железы или яичника.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Таблица 2. Ладонно-подошвенная эритродизэстезия | | | |
| Степень токсичности после предыдущего введения Келикс® | Неделя, после предыдущего введения препарата Келикс® | | |
| 4 неделя | 5 неделя | 6 неделя |
| I степень (умеренная эритема, отек, или десквамация, не влияющие на повседневную деятельность) | Вводить следующую дозу, за исключением тех пациентов, у которых ранее отмечалась 3-4 степень (в этом случае подождать дополнительную неделю) | Вводить следующую дозу за исключением тех пациентов, у которых ранее отмечалась 3-4 степень (в этом случае подождать дополнительную неделю) | Снизить дозу на 25%; вернуться к 4-недельному интервалу между введениями |
| II степень (эритема, десквамация, отек, влияющие на повседневную деятельность, но не препятствующие нормальной физической активности; маленькие волдыри или изъязвления) | Подождать дополнительную неделю | Подождать дополнительную неделю | Снизить дозу на 25%; вернуться к 4-недельному интервалу между введениями |
| III степень (волдыри, изъязвления, отеки, мешающие ходьбе или повседневной активности, пациент не может носить обычную одежду) | Подождать дополнительную неделю | Подождать дополнительную неделю | Отменить препарат |
| IV степень (диффузные или локальные процесссы, приводящие к инфекционным осложнениям, постельному режиму или госпитализации) | Подождать дополнительную неделю | Подождать дополнительную неделю | Отменить препарат |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Таблица 3. Стоматит | | | |
| Степень токсичности | Неделя, после предыдущего введения препарата Келикс® | | |
| 4 неделя | 5 неделя | 6 неделя |
| I (безболезненные язвы, эритема или слабо выраженная болезненность) | Вводить следующую дозу, за исключением тех пациентов, у которых ранее отмечалась 3-4 степень. В этом случае подождать дополнительную неделю | Вводить следующую дозу, за исключением тех пациентов, у которых ранее отмечалась 3-4 степень. В этом случае подождать дополнительную неделю | Снизить дозу на 25%; вернуться к 4-недельному интервалу между введениями или отменить препарат по индивидуальному заключению врача |
| II (болезненные язвы, эритема, отеки, но пациент может принимать пищу) | Подождать дополнительную неделю | Подождать дополнительную неделю | Снизить дозу на 25%; вернуться к 4-недельному интервалу между введениями или отменить препарат по индивидуальному заключению врача |
| III (болезненные язвы, эритема, отеки - пациент не может принимать пищу) | Подождать дополнительную неделю | Подождать дополнительную неделю | Отменить препарат |
| IV (состояние требует парентерального или энтерального питания) | Подождать дополнительную неделю | Подождать дополнительную неделю | Отменить препарат |

Таблица для модификации режима дозирования в связи с развитием гематологической токсичности.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Таблица 4. Гематологическая токсичность | | | |
| Степень | Абсолютное число нейтрофилов (ANC)  (в 1 мм3) | Тромбоциты  (в 1 мм3) | Изменение режима дозирования |
| I | 1500-1900 | 75000 - 150000 | Продолжение терапии без снижения дозы |
| II | 1000 - <1500 | 50000 - < 75000 | Ждать до повышения показателя ANC до 1500 и более и тромбоцитов до 75000 и более, затем продолжить лечение без снижения дозы. |
| III | 500 - <1000 | 25000 - < 50000 | Ждать до повышения показателя ANC до 1500 и более и тромбоцитов до 75000 и более, затем продолжить лечение без снижения дозы. |
| IY | Менее 500 | Менее 25000 | Ждать до повышения показателя ANC до 1500 и более и тромбоцитов до 75000 и более, затем продолжить лечение, снизив дозу на 25% или продолжить лечение в той же дозе совместно с поддерживающей терапией фактором роста. |

Пациенты с нарушением функции печени

При уровне билирубина от 1.2 до 3 мг/дл начальную дозу снижают на 25%. Если уровень билирубина превышает 3.0 мг/дл, начальную дозу снижают на 50%. Если пациент хорошо перенес введение этой дозы (без гипербилирубинемии или повышения активности печеночных ферментов в сыворотке крови), то следующую дозу повышают до предыдущего уровня (т.е. при снижении дозы на 25% ее повышают до полной дозы, при снижении дозы на 50% - повышают до 75% полной дозы). При хорошей переносимости в последующих циклах дозу можно повысить до 100%. Келикс® можно назначать пациентам с метастазами в печени с сопутствующим повышением уровня билирубина и активности печеночных ферментов, до 4 раз превышающих верхнюю границу нормы. Перед введением препарата Келикс® следует провести клинико-лабораторное исследование функции печени, включая определение активности АЛТ/АСТ, щелочной фосфатазы, билирубина.

Пациенты с нарушением функции почек

Доксорубицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, поэтому коррекции режима дозирования не требуется. У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин фармакокинетика препарата Келикс® не изучалась.

Пациенты со СПИД-ассоциированной Саркомой Капоши, перенесшие спленэктомию

Опыт применения препарата Келикс® у подобных пациентов отсутствует поэтому лечение этим препаратом не рекомендуется.

Дети

Опыт применения у детей ограничен. Келикс® не рекомендуется назначать пациентам в возрасте менее 18 лет.

Пожилые пациенты

Популяционный анализ фармакокинетики показал, что возраст (в диапазоне 21-75 лет) не оказывает существенного влияния на фармакокинетику препарата Келикс®.

## Правила приготовления, введения и хранения раствора для инфузий

Келикс® не предназначен для внутримышечного или подкожного введения.

Келикс® нельзя вводить струйно или в неразведенном виде.

Не использовать в случае наличия осадка или каких-либо твердых частиц.

НЕ СМЕШИВАТЬ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ.

При работе с препаратом необходимо соблюдать правила обращения с противоопухолевыми препаратами. Необходимо использование перчаток. В случае попадания препарата Келикс® на кожу или слизистые оболочки немедленно промойте этот участок водой с мылом.

Определите дозу препарата Келикс®, необходимую для введения (в соответствии с рекомендуемым режимом и площадью поверхности тела пациента). Наберите требуемый объем препарата в стерильный шприц. Все манипуляции с препаратом следует проводить в строгом соответствии с правилами асептики, так как препарат не содержит консервантов или бактериостатических добавок. Перед введением соответствующую дозу препарата Келикс® следует развести в 5% растворе глюкозы для инфузий – при расчетной дозе менее 90 мг концентрат разводят в 250 мл, при дозе 90 мг и более – в 500 мл. Рекомендуется вводить препарат Келикс® немедленно после разведения 5% раствором глюкозы для инфузий. В случаях, когда это невозможно, приготовленный раствор следует хранить при температуре от 2°C до 8°C и использовать в течение 24 ч.

Келикс® нельзя смешивать ни с какими другими растворами, кроме 5% раствора глюкозы для инфузий. Присутствие в инфузионном растворе бактериостатических добавок, таких как бензиловый спирт, может вызвать преципитацию препарата Келикс®.

Частично использованные флаконы дальнейшему применению не подлежат, их следует уничтожать в установленном порядке.

Для минимизации риска возникновения инфузионных реакций стартовая скорость инфузии должна составлять 1 мг/мин. При отсутствии признаков реакции следует продолжить инфузию в течение рекомендованного времени. Если у пациента появляются симптомы инфузионной реакции, следует немедленно прекратить инфузию, провести необходимую премедикацию (антигистаминные препараты и/или глюкокортикостероиды короткого действия) и возобновить инфузию с более медленной скоростью.

Рекомендуют вводить Келикс® через боковой порт инфузионной системы, через которую вводят 5% раствор глюкозы для достижения большего разведения и минимизации риска тромбоза и экстравазации. Инфузию можно проводить в периферическую вену.

НЕЛЬЗЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА КЕЛИКС® ИНФУЗИОННЫЕ СИСТЕМЫ СО ВСТРОЕННЫМ ФИЛЬТРОМ.

## Побочные действия

В клинических исследованиях у больных раком молочной железы и яичников (50 мг/м2 каждые 4 недели) самым распространенным нежелательным эффектом был ладонно-подошвенный синдром. Общая его частота составляла 44.0-46.1%. Ладонно-подошвенный синдром вбольшинстве случаев был легким, а тяжелый (III степени) синдром наблюдался в 17-19.5% случаев. Частота угрожающих жизни случаев (IV степени) была менее 1%. Ладонно-подошвенный синдром нечасто приводил к полной отмене препарата (3.7-7.0%). Он характеризуется болезненными, макулярными, красными кожными высыпаниями, которые обычно возникают после 2-3 циклов химиотерапии. Состояние, как правило, улучшается через 1-2 недели, однако в некоторых случаях высыпания полностью исчезают через 4 недели и более. Для профилактики и лечения ладонно-подошвенного синдрома применялся пиридоксин в дозе 50-150 мг/сут и кортикостероиды, однако эти средства не изучались в клинических исследованиях III фазы. Другие методы лечения и профилактики ладонно-подошвенного синдрома начинают через 4-7 дней после введения препарата Келикс®. Для профилактики этого синдрома следует держать руки и ноги в прохладном состоянии (ванночки для кистей и стоп и ванны для тела с пониженной температурой воды, плавание в прохладной воде); также следует избегать излишнего воздействия теплой/горячей воды и стараться не носить плотные носки, перчатки, тесную обувь. Проявления этого осложнения в первую очередь зависят от режима дозирования и могут быть уменьшены за счет увеличения интервала между введениями на 1-2 недели. Однако эти реакции могут быть выраженными и потребовать прекращения терапии

## Противопоказания

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата

- беременность и период лактации

- детский и подростковый возраст до 18 лет

- препарат Келикс® не следует использовать для лечения саркомы Капоши у пациентов со СПИДом, которые могут эффективно лечиться локальной терапией или системной терапией альфа-интерфероном.

## Лекарственные взаимодействия

При совместном применении препарата Келикс® с циклофосфамидом или таксанами у больных с солидными опухолями (включая рак яичников и молочной железы) увеличения токсичности не наблюдалось. Следует учитывать, что Келикс® может усиливать токсическое действие других противоопухолевых препаратов. Гепатотоксичные лекарственные средства, ухудшая функцию печени, могут приводить к повышению токсичности доксорубицина. У пациентов со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши, при использовании стандартного доксорубицина гидрохлорида сообщалось об обострении циклофосфамид-индуцированного геморрагического цистита и усилении гепатотоксичности 6-меркаптопурина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении каких-либо других цитотоксических агентов, особенно миелотоксических.

Фармацевтическое взаимодействие

Келикс® нельзя смешивать ни с какими другими растворами, кроме 5% раствора глюкозы для инфузий. Присутствие в инфузионном растворе бактериостатических добавок, таких как бензиловый спирт, может вызвать преципитацию препарата Келикс®.

## Особые указания

Келикс® должен применяться под наблюдением врача, имеющего опыт проведения цитостатической терапии.

Учитывая различия фармакокинетических профилей и режимов дозирования, Келикс® не следует использовать взаимозаменяемо с другими лекарственными формами доксорубицина гидрохлорида.

Кардиотоксичность

Всем пациентам, получающим Келикс®, рекомендуется регулярно проходить частый ЭКГ-контроль. Транзиторные изменения ЭКГ, такие как уплощение Т-зубца, депрессия сегмента ST и доброкачественная аритмия не являются обязательными показаниями для прекращения терапии Келикс®. Однако снижение вольтажа комплекса QRS считается более показательным признаком кардиотоксичности. При возникновении этого изменения необходимо рассмотреть вопрос о проведении эндомиокардиальной биопсии, как наиболее специфичного теста на антрациклиновое повреждение миокарда.

Более специфичными методами оценки и контроля функций сердца по сравнению с ЭКГ является измерение фракции выброса левого желудочка методом эхокардиографии (ЭхоКГ) или многовходной ангиографии (Multigated Angiography – MUGA). Эти методы должны применяться в плановом порядке перед началом терапии Келикс® и периодически повторяться во время лечения. Оценка функции левого желудочка считается обязательной перед каждым дополнительным введением Келикс®, которое превышает кумулятивную дозу 450 мг/м2 антрациклина в течение жизни.

Упомянутые выше оценочные тесты и методы контроля сердечной деятельности во время антрациклиновой терапии должны применяться в таком порядке: контроль ЭКГ, измерение фракции выброса левого желудочка, эндомиокардиальная биопсия. Если результат теста указывает на возможное повреждение сердца, связанное с курсом лечения Келикс®, следует провести тщательную оценку соотношения предполагаемой пользы от продолжения применения Келикс® и риска развития кардиотоксичности.

У пациентов с заболеваниями сердца, которые нуждаются в лечении, Келикс® следует применять лишь тогда, когда польза от применения препарата превышает риск для пациента.

Необходимо наблюдение за пациентами с нарушением функций сердца, принимающих Келикс®.

При наличии подозрения на кардиомиопатию, т.е. если фракция выброса левого желудочка существенным образом уменьшилась по сравнению с соответствующим значением до начала лечения и/или фракция выброса левого желудочка меньше прогностически релевантного значения (например, 45%), может быть рассмотрен вопрос о проведении эндомиокардиальной биопсии, а полезный эффект продолжения терапии должен быть тщательно сопоставлен с риском развития необратимого повреждения сердца.

Застойная сердечная недостаточность вследствие кардиомиопатии может возникнуть внезапно, без предшествующих изменений на ЭКГ, а также может проявиться через несколько недель после прекращения терапии.

Следует внимательно наблюдать за пациентами, которые получали другие антрациклины. Суммарная доза доксорубицина гидрохлорида должна также учитывать какую-либо предшествующую (или сопутствующую) терапию кардиотоксическими соединениями, такими как другие антрациклины/антрахиноны или, например, 5-фторурацил. Кардиотоксичность может также возникнуть при кумулятивных дозах антрациклина ниже 450 мг/м2 у пациентов с предшествующим облучением в области средостения или у тех, кто получает сопутствующую терапию циклофосфамидом.

Профиль кардиотоксичности при лечении рака молочной железы и яичников (50 мг/м2) является аналогичным таковому у пациентов со СПИД-СК (20 мг/м2).

Вторичные новообразования ротовой полости

Очень редкие случаи возникновения вторичных злокачественных опухолей полости рта были отмечены у пациентов, получавших длительную (более одного года) терапию препаратом Келикс® или получавших совокупную дозу препарата Келикс® более 720 мг/м2. Случаи вторичного рака полости рта были диагностированы как во время терапии препаратом Келикс®, и до 6 лет после последней дозы. Пациенты должны наблюдаться на регулярной основе на наличие изъязвления в полости рта или любого дискомфорта в полости рта, который может свидетельствовать о вторичном раке полости рта.

Инфузионные реакции

В течение нескольких минут после начала введения препарата Келикс® могут развиться серьезные и иногда угрожающие жизни инфузионные реакции (аллергические или анафилактоидные), в том числе астма, приливы, крапивница, боль в груди, лихорадка, артериальная гипертензия, тахикардия, зуд, потливость, одышка, отек лица, озноб, боль в спине, стеснение в груди и комок в горле и/или гипотензия. Очень редко инфузионные реакции характеризовались развитием судорог. Временное прекращение инфузии обычно устраняет эти симптомы без дополнительной терапии. Однако медикаментозные препараты для лечения этих симптомов (например, антигистаминные препараты, кортикостероиды, адреналин и противосудорожные средства), а также оборудование для неотложного вмешательства должны быть готовы для немедленного применения. Для большинства пациентов курс лечения может быть восстановлен после устранения всех симптомов без повторного возникновения. Реакции на инфузию редко повторяются после первого цикла лечения. Чтобы свести к минимуму риск реакций на инфузию, начальная доза должна вводиться со скоростью не более 1 мг/мин.

Пациенты с сопутствующим сахарным диабетом

Следует учитывать, что каждый флакон препарата Келикс® содержит сахарозу и, что доза вводится в 5% (50 мг/мл) растворе глюкозы для инфузий.

Дети. Опыт применения у детей ограничен. Келикс® не рекомендуется применять у пациентов в возрасте менее 18 лет.

Беременность и период лактации

Полагают, что применение доксорубицина гидрохлорида во время беременности вызывает развитие серьезных врожденных пороков. В связи с этим препарат Келикс® противопоказан беременным женщинам. Следует рекомендовать женщинам детородного возраста избегать беременности, пока они или их партнер-мужчина принимают препарат Келикс®, а также в течение шести месяцев после окончания курса лечения препаратом Келикс®.

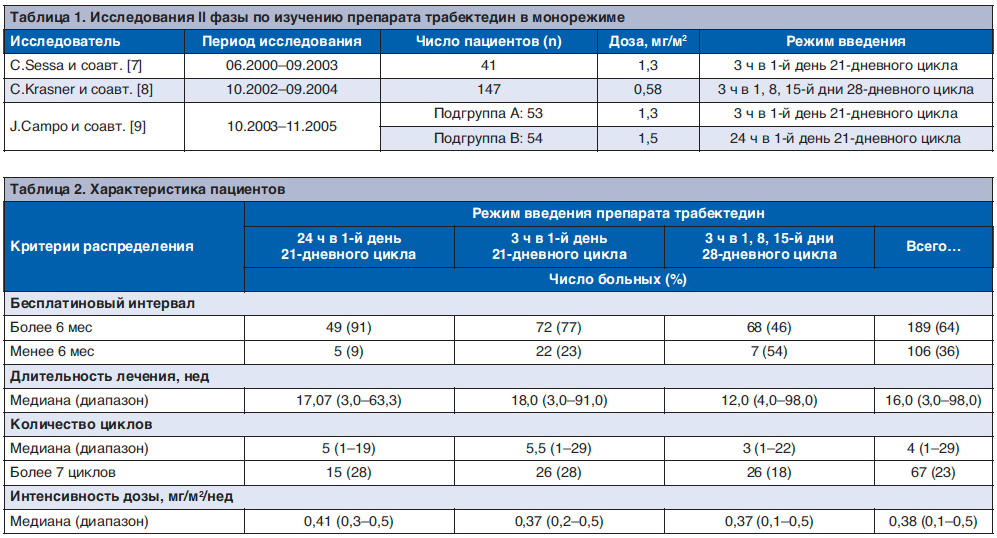
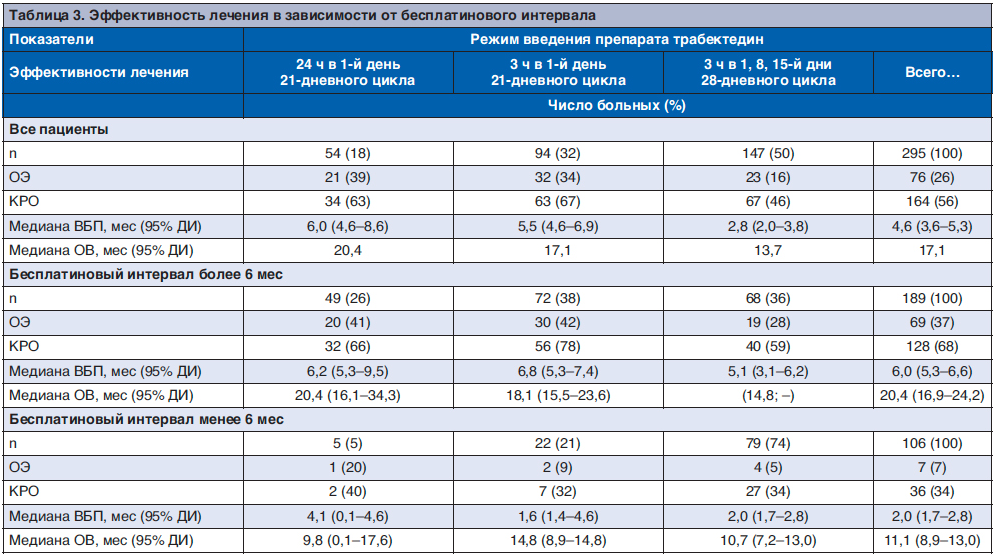
Сведения о выведении препарата Келикс® с материнским молоком отсутствуют. Учитывая вероятность развития потенциальных серьезных нежелательных реакций у грудных детей, необходимо прекратить грудное вскармливание до начала лечения препаратом Келикс®.

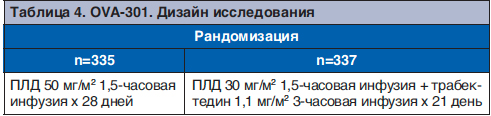
Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Келикс® не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем или работать со сложными механизмами. В клинических исследованиях у пациентов, получавших Келикс®, отмечались нечастые случаи головокружения и сонливости (<5%). При появлении этих нежелательных реакций пациентам необходимо воздерживаться от вождения автомобиля и управления механизмами.

# Комбинированное применение трабектедина (Йонделис ®) с пегилированным липосомальным доксорубицином (Келикс®)

Трабектедин впервые выделен из Карибского оболочечника (Ecteinascidia turbinate) и в настоящее время получаем путем химического синтеза. Уникальный механизм действия препарата направлен на подавление транскрипции генов и взаимодействие с системой репарации нуклеотидов, связанных с транскрипцией, что приводит к нарушению клеточного цикла. Молекула трабектедина связывается с малой бороздкой ДНК и алкилирует гуанин в положении  N2, в то время как большинство алкилирующих агентов связывают гуанин в положении N7 или N6 большой бороздки. Это изгибает ДНК в направлении большой бороздки, нарушая связывание с ней различных белков репарации.

Антипролиферативное действие препарата показано in vivo и in vitro в ряде клеточных культур опухолей человека, таких как саркома, меланома, немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы и РЯ.   
Исследования I фазы, изучающие эффективность монотерапии трабектедином в лечении РЯ, представили 3 различных режима его применения: 3-часовая инфузия и   
24-часовая инфузия, проводимая каждые 3 нед, и 3-часовая еженедельная инфузия препарата. Дозолимитирующей токсичностью во всех исследованиях были зарегистрированы нейтропения, транзиторное повышение трансаминаз и астения. Обнадеживающие результаты эффективности трабектедина у пациенток с рецидивами РЯ и приемлемый профиль токсичности индуцировали дальнейшие исследования по его изучению. В 3 исследованиях II фазы, проведенных с 2000 по 2005 г., проанализировано лечение 295 больных с рецидивом РЯ. Пациентки (41 больная) получали трабектедин в дозе 1,3 мг/м2 путем 3-часовой инфузии, проводимой в 1-й день 21-дневного цикла; 147 больных – в дозе 0,58 мг/м2, вводимой в 1, 8, 15-й дни 28-дневного цикла; 107 пациенток были распределены на 2 группы исследования и получали препарат в дозе 1,3 мг/м2 (3-часовая инфузия 21-дневного цикла) и 1,5 мг/м2 (24-часовая инфузия 21-дневного цикла) соответственно рандомизации (табл. 1).    
  
 Во всех исследованиях проводилась стратификация больных на 2 принципиально разные группы в зависимости от бесплатинового интервала: менее 6 мес от окончания платиносодержащей ХТ (платинорезистентные рецидивы РЯ) и более 6 мес (платиночувствительные рецидивы). Пациентки – 189 (64%) имели платиночувствительный рецидив заболевания и преимущественно серозный гистотип опухоли (191 больная). Несмотря на различие дозовых режимов трабектедина, интенсивность дозы была сходной во всех 3 исследованиях с медианой   
0,38 мг/м2/нед. Во всех исследованиях лечение продолжали до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Медиана продолжительности лечения составила 16 нед (табл. 2).   
Объективные эффекты (ОЭ) лечения для всей популяции пациентов составили 26% с медианой длительности ответа – 5,5 мес (95% доверительный интервал – ДИ   
5,2–6,4). Контроль роста опухоли (КРО), включающий в себя полную и частичную регрессию, а также стабилизацию болезни сроком более 3 мес, составил 56%. В зависимости от гистологического подтипа опухоли наибольшая эффективность была получена для эндометриоидного и серозного гистотипов, ОЭ лечения зарегистрированы в 46 и 26% случаев соответственно.   
 В исследованиях с режимом введения трабектедина в 1-й день 21-дневного цикла были отмечены статистически значимые преимущества по сравнению с еженедельным введением препарата как по частоте ОЭ (36% против 16%; р=0,0001), так и по частоте КРО (66% против 46%; р=0,0007). Причем значимых различий между 3-часовой и 24-часовой инфузией трабектедина зарегистрировано не было (ОЭ 39 и 34% соответственно, КРО 63 и 67% соответственно). Показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) также продемонстрировали преимущество 21-дневного цикла лечения по сравнению с еженедельным введением и составили 5,6 и 2,8 мес соответственно, с некоторой тенденцией в пользу суточной инфузии препарата по сравнению с 3-часовой (6,0 и 5,5 мес соответственно). Общая выживаемость (ОВ) в группах 24-часовой и 3-часовой инфузии 21-дневного цикла составила 20,4 и 17,1 мес соответственно, в группе еженедельного введения – 13,7 мес.   
 Отдельно следует отметить результаты лечения в группах стратификации больных в зависимости от бесплатинового интервала. Так, пациентки с платиночувствительным рецидивом РЯ имели преимущество по всем параметрам оценки эффективности. В группе больных с бесплатиновым интервалом более 6 мес ОЭ и КРО составили 37 и 68% соответственно по сравнению с 7 и 34% – в группе с платинорезистентными рецидивами. Общая ВБП в группе с платиночувствительными рецидивами РЯ составила 6,0 мес (95% ДИ 5,3–6,6), также с преимуществом 21-дневного цикла лечения по сравнению с еженедельным (6,7 и 5,1 мес соответственно); ВБП при платинорезистентных рецидивах составила всего 2,0 мес (95% ДИ 1,7–2,8) без значимых различий между режимами введения трабектедина. ОВ также была наибольшей у пациенток с платиночувствительным рецидивом заболевания, медиана ОВ составила 20,4 мес (95% ДИ 16,9–24,2) против 11,1 мес (95% ДИ 8,9–13,0) в группе с платинорезистентными рецидивами (табл. 3).   
  


В спектре токсичности терапии преобладали характерные для трабектедина нежелательные явления (НЯ), такие как нейтропения и транзиторное повышение трансаминаз. Нейтропения 3–4-й степени наиболее часто встречалась при 24-часовой инфузии препарата (54% больных) по сравнению с 3-часовой инфузией (39% пациенток). Причем частота развития фебрильной нейтропении составила всего 2%. Повышение уровня трансаминаз 3–4-й степени в тех же группах лечения составило 57 и 67% соответственно. Также наблюдались тошнота и рвота всех степеней у 69 и 49% больных соответственно, общая слабость – у 51% больных. В целом показатели токсичности были выше при использовании трабектедина в 1-й день 21-дневного цикла по сравнению с его еженедельным введением.   
 Исследователи G.Ferrandina и соавт. также проанализировали результаты лечения 98 больных с рецидивами РЯ трабектедином в монорежиме. Определенный интерес представляет тот факт, что медиана линий предшествующих режимов ХТ была равна 4 (в диапазоне 1–6), т.е. терапия трабектедином осуществлялась в среднем в 5-й линии лечения. Для всей популяции больных частота ОЭ составила 27,5% при 33,6% стабилизаций заболевания.   
 В исследовании показано преимущество в эффективности лечения в группе с платиночувствительными и частично платиночувствительными рецидивами РЯ (ОЭ составила 38,6 и 26,1% соответственно) по сравнению с 12,9% в группе с платинорезистентными рецидивами.   
 В целом медиана ВБП и ОВ составила 5 и 13 мес соответственно. Причем пациентки, у которых был зарегистрирован объективный ответ на терапию трабектедином, имели лучшие отдаленные результаты (медиана ВБП составила 9 мес по сравнению с 6 мес при стабилизации болезни и 2 мес при прогрессировании; медиана ОВ составила 18, 14 и 9 мес соответственно). Основные НЯ были представлены нейтропенией 3–4-й степени у 17,3% больных и транзиторным повышением аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (АЛТ) 3–4-й степени у 7,1 и 13,3% больных соответственно.   
 В литературе описаны единичные клинические случаи эффективности трабектедина при платинорезистентном/рефрактерном РЯ. E.Petru и соавт. представили клинический случай успешного применения трабектедина у пациентки с карциносаркомой яичника, резистентной к стандартной ХТ паклитакселом и карбоплатином. Во 2-й линии терапии применяли трабектедин в дозе 1,5 мг/м2 путем 24-часовой инфузии, проводимой каждый 21-й день. После 4-го цикла лечения была зарегистрирована частичная регрессия, сохранявшаяся на протяжении 13 мес при приемлемом профиле токсичности (отмечались нейтропения 2-й степени, анемия 1-й степени; явлений гепатотоксичности отмечено не было).   
Учитывая эффективность трабектедина в терапии рецидивов РЯ и относительно благоприятный токсический профиль, дальнейшие исследования были направлены на изучение данного препарата в составе комбинированной ХТ. В 2008 г. B.Monk и соавт. опубликовали результаты наиболее известного рандомизированного исследования III фазы OVA-301, посвященного изучению комбинации трабектедина с пегилированным липосомальным доксорубицином (ПЛД) у больных с рецидивами РЯ. В исследовании, проведенном с включением 672 больных, пациентки были рандомизированы на 2 группы терапии. Одна группа получала ПЛД в дозе 50 мг/м2 каждые 28 дней, другая – комбинацию ПЛД в дозе 30 мг/м2 с трабектедином 1,1 мг/м2 в виде 3-часовой инфузии, проводимой каждый 21-й день (табл. 4).   
  


Комбинация трабектедина с ПЛД продемонстрировала снижение уровня смертности на 21% по сравнению с монотерапией ПЛД (отношение рисков – ОР 0,79; 95% ДИ 0,65–0,96). Медиана ВБП составила 7,3 мес против 5,8 мес соответственно. Следует отметить, что для больных с платинорезистентными рецидивами РЯ эффективность монотерапии ПЛД и комбинированного режима не имела статистически значимых различий. Так, частота объективных ответов составила 12,2 и 13,4% соответственно (р=0,8484).   
Лучшие результаты лечения получены в группе больных с продолжительностью бесплатинового интервала более 6 мес. Объективный ответ в группе комбинированного лечения составил 35,3% по сравнению с 22,6% при монотерапии ПЛД (р=0,0042), медиана ВБП – 9,2 мес против 7,5 мес соответственно. Однако не было получено значимых различий в отношении ОВ больных, которая составила 20,5 и 19,4 мес соответственно (ОР 0,85; 95% ДИ 0,67–1,06; р=0,1506).   
В ходе дальнейшего анализа данных была выделена подгруппа больных, имеющих наибольшую пользу от применения комбинированного режима трабектедина и ПЛД. Больные с частично платиночувствительным рецидивом РЯ (рецидивом, возникшем в диапазоне 6–12 мес от завершения платиносодержащей ХТ) составили 1/3 от общего числа пациенток, включенных в исследование.   
В этой подгруппе применение комбинированного режима трабектедина с ПЛД показало значительное снижение риска смерти (на 41%; р=0,0015), медиана ВБП составила 7,4 мес по сравнению с 5,5 мес в группе монотерапии ПЛД. Медиана общей продолжительности жизни больных составила 23,0 мес против 17,1 мес соответственно.   
В спектре токсичности для всей популяции больных в группе комбинированного режима ХТ преобладали нейтропения 3–4-й степени у 72% больных по сравнению с 30% – в группе монотерапии ПЛД, повышение уровня трансаминаз 3–4-й степени (преимущественно АЛТ) у 51% больных по сравнению с 2%, а также рвота 3–4-й степени у 11% пациенток по сравнению с 2% больных, получавших только ПЛД. Однако следует отметить характерные для ПЛД НЯ, такие как мукозиты и ладонно-подошвенный синдром, наблюдаемые чаще в группе монотерапии этим препаратом (токсичность 3–4-й степени у 6 и 19% больных соответственно). 

# ОЦенка БЕЗОПАСНОСТи ПАЦИЕНТов

Оценки безопасности и переносимости будут включать в себя показатели общего анализа крови и биохимических анализов, а также мониторинг на предмет всех нежелательных явлений. В графике сбора данных представлен полный список исследований для оценки безопасности и переносимости

## Отчетность о нежелательных явлениях

Своевременная, точная и полная отчетность и анализ информации о безопасности,

полученной из клинических исследований, имеют решающее значение для защиты

участников, задействованных врачей и спонсора, и являются обязательным требованием

регулирующих органов по всему миру. Все исследования, проводимые спонсором или его дочерними компаниями, будут проводиться в соответствии с установленными

процедурами и нормативными требованиями Республики Казахстан с целью обеспечения

надлежащей отчетности о безопасности. Исследователь должен предоставить компании или ее уполномоченному представителю перечень всех нежелательных явлений, а также копию всех сообщений о серьезных нежелательных явлениях, как ожидаемых при проведении аналогичных исследований, так и неожидаемых, случаях смерти, передаче возбудителя инфекции, и о беременности во время исследования и/или применения исследуемого продукта.

**Нежелательные явления**

Нежелательное явление – это любое нежелательное медицинское явление у пациента или участника клинического исследования, получающего лекарственный препарат (экспериментальный или не экспериментальный). Нежелательное явление не обязательно имеет причинно-следственную связь с применяемым методом лечения. Нежелательным явлением может быть любой нежелательный или неожиданный признак (включая обнаруженные отклонения или отсутствие ожидаемого фармакологического действия), симптом или заболевание, временно ассоциируемые с использованием лекарственного (экспериментального или не экспериментального) препарата, не зависимо от их связи с лекарственным (экспериментальным или не экспериментальным) препаратом.

Включает в себя любое явление, представляющее собой новый или усугубляющийся по степени тяжести по сравнению с исходным состоянием симптом или отклонение от нормы результатов любых диагностических процедур, которые проводятся в рамках клинической практики.

Конечные точки эффективности, как указано в протоколе, не будут считаться нежелательными явлениями, кроме случаев, когда из-за течения или тяжести или других обстоятельств такого явления Исследователь на основании своего медицинского опыта сочтет эти явления исключительными для данного медицинского состояния

**Серьезное нежелательное явление**

Серьезное нежелательное явление -любое нежелательное медицинское явление (или «реакция на лекарственный препарат» согласно определению выше), которое при любой дозе:

* Приводит к смерти
* Представляет собой угрозу для жизни (во время развития данного явления пациент

был подвержен риску смерти; это не относится к явлению, которое гипотетически

могло бы стать причиной смерти, если бы оно было более тяжелым)

* Требует госпитализации в стационар или продления существующей

госпитализации

* Приводит к стойкой или значительной инвалидности/нетрудоспособности
* Является врожденной аномалией/врожденным дефектом
* Вызывает подозрение на передачу какого-либо возбудителя инфекции через

лекарственный препарат

* Является важным с медицинской точки зрения
* Госпитализации, целью которых не является лечение заболевания или

нежелательного явления (например, социальные причины, такие как ожидание

размещения в учреждении долгосрочного ухода).

* Хирургическое вмешательство или процедура(ы), запланированные до начала

исследования, в том числе у пациентов, которые были госпитализированы на момент

оценки исходного уровня.

Примечание: случаи госпитализации, которые были запланированы до начала исследования или продолжались на момент начала исследования (т.е. на момент оценки исходного уровня пациенты были госпитализированы), при которых не произошло ухудшения в течении основного заболевания, по поводу которого была запланирована госпитализация, не относят к категории серьезных нежелательных явлений. Любое нежелательное явление, которое привело к продлению первоначально запланированной госпитализации, должно быть представлено как новое серьезное нежелательное явление.

Причину смерти пациента в ходе исследования и в течение 30 дней после последней

инъекции Йонделис® в рамках исследования относят к категории серьезных нежелательных явлений, независимо от того, предполагается ли или установлена связь явления с Йонделис®

Следует опираться на клиническое и научное мышление при принятии решения о том, следует ли относить к серьезным ситуациям другие ситуации, такие как клинически значимые явления, которые могли и не представлять немедленную угрозу для жизни пациента, могли не привести к смерти или госпитализации, но могли бы подвергнуть пациента риску или потребовать вмешательства, чтобы предотвратить возможные перечисленные выше последствия.

При принятии решений об экстренном извещении в других ситуациях, следует руководствоваться собственным суждением на основе медицинских и научных знаний. Такие ситуации могут включать медицинские явления, которые не представляют немедленной угрозы смерти или госпитализации, но могут подвергнуть пациента риску или требуют вмешательства, чтобы предотвратить один из исходов, перечисленных в вышеизложенном определении.

Примечание: Примерами таких ситуаций могут быть интенсивная терапия в реанимационном отделении или дома при аллергических бронхоспазмах, патологических изменениях крови, судорогах или бессимптомном повышении АЛТ до ≥ 10 ВГН, которое не приводит к госпитализации или развитию лекарственной зависимости или наркотической зависимости.

## Беременность

Все сообщения о случаях беременности, связанных по времени с введением с Йонделис®, должны направляться спонсору персоналом задействованного в исследовании центра в течение 24 часов с момента получения информации о таких случаях, используя соответствующую форму уведомления о беременности. Патологические исходы беременности (например, спонтанный аборт, мертворождение и врожденные аномалии) считаются серьезными нежелательными явлениями. Сообщения о них должны отправляться с использованием Формы для серьезных нежелательных явлений. Поскольку данное исследование является обсервационным, то исследователи должны следовать указаниям в утвержденной местной маркировке относительно отмены терапии у участниц, забеременевших во время исследования.

Если участница забеременеет во время исследования, данные, указанные в Графике сбора данных, собираемые в рамках стандартной медицинской помощи участнице, будут по-прежнему регистрироваться в ИРК в соответствующие моменты времени. По возможности должна быть получена последующая информация об исходе беременности и любых послеродовых осложнениях у ребенка.

# Фармаконадзор и процедуры отчетности

Спонсор обеспечит соответствующую подготовку по фармаконадзору для задействованного персонала исследовательского центра.

В этом неинтервенционном исследовании Йонделис® в комбинации с ПЛД является исследуемым продуктом Янссен Фармацевтика Н.В., Бельгия.

Все отчеты о нежелательных явлениях, серьезных нежелательных явлениях, беременности (включая отчеты, раскрытые в отношении лечения в рамках слепых исследований), а также жалобы по качеству продукта (ЖКП) в рамках клинического исследования с использованием препарата исследования независимо от причинно-следственной связи, предполагаемой исследователем.

Спонсор подготовит окончательный отчет, включая информацию обо всех нежелательных явлениях, записанную в ИРК.

По возможности, симптомы всегда должны быть сгруппированы в единый синдром или диагноз. Исследователь должен указать дату начала, интенсивность, меры, принятые относительно Йонделис® или ПЛД, назначенное корректирующее лечение, проведенные дополнительные исследования, исход и свое мнение по поводу наличия разумной вероятности того, что нежелательное явление было вызвано Йонделис® или ПЛД.

Отклонения от нормы в лабораторных показателях, основных показателях жизнедеятельности и ЭКГ должны фиксироваться, как нежелательные явления, только, если они имеют медицинскую значимость: если они симптоматичны, требуют корректирующего лечения, приводят к прекращению приема препарата и/или отвечают критерию серьезности.

В случае плановой госпитализации для проверки состояния диабета, Исследователь не должен сообщать о «нежелательном явлении».

## Обращение к спонсору по поводу безопасности и/или качества препарата

Имена (и соответствующие номера телефонов) контактных лиц, к которым следует обращаться по вопросам безопасности и/или качества препарата, перечислены на странице(-ах) с контактной информацией, которая предоставляется отдельно.

## Серьезные нежелательные явления

В случае появления серьезного нежелательного явления Исследователь должен немедленно:

ОТПРАВИТЬ (в течение 24 часов, желательно по факсу), соответствующие подписанные и датированные страницы из регистрационной карты пациента или Протокола (Приложение 1) представителю Группы Мониторинга, чье имя, адрес и номер факса указаны в Протоколе Клинических Испытаний, и на эл.адрес компании J&J: [drugsafetyKZ@its.jnj.com](mailto:drugsafetyKZ@its.jnj.com);

ПРИКРЕПИТЬ ксерокопию всех проведенных осмотров с датами их проведения. Следует позаботиться о сохранении тайны личности пациента и о том, чтобы его идентификационный код был правильно указан на каждой копии документа-источника, посылаемой спонсор-инвестигатору. Для лабораторных показателей укажите нормальные диапазоны, принятые в лаборатории наряду с показателями пациента;

В течение одной календарной недели должно быть обеспечено последующее наблюдение серьезного нежелательного явления, которое явилось фатальным или представляет угрозу для жизни.

**Последующее наблюдение**

Исследователь должен принять все необходимые меры для обеспечения безопасности пациента. В особенности, он должен следить за последствиями любого нежелательного явления (клинические признаки, данные лабораторных анализов и т.д.) до нормализации или улучшения состояния пациента;

В случае наступления любого серьезного нежелательного явления пациент должен наблюдаться до полного клинического выздоровления и нормализации лабораторных показателей или до прекращения прогрессирования этого эффекта. Это может означать, что наблюдение может продолжиться после выхода пациента из клинического исследования, и что Группа Мониторинга может назначить дополнительные исследования.

В случае если Исследователю будет сообщено о каком-либо серьезном нежелательном явлении после прекращения лечения препаратом Йонделис® в комбинации с ПЛД, и он посчитает с разумной вероятностью, что нежелательное явление было вызвано препаратом Йонделис® или ПЛД, он должен сообщить об этом представителю Группы Мониторинга.

Примечание: Спонсор передает данные сообщения о СНЯ посредством факсимиле на английском языке в течение 24 часов с момента получения информации о явлении (явлениях). Дополнительная информация передается в соответствии с этими же сроками; также спонсор немедленно уведомляет о приостановке подбора субъектов или преждевременном прекращении Исследования из соображений безопасности; Спонсор предоставляет списки всех несерьезных нежелательных явлений каждые пятнадцать (15) календарных дней по установленной КОМПАНИЕЙ форме, а также Спонсор предоставляет отчеты по всем побочным явлениям, серьезным и не серьезным, годовые и в форме заключительного отчета в течение шести (6) месяцев после завершения Исследования на электронный адрес компании J&J.

Спонсор будет нести ответственность за надлежащую отчетность о серьезных нежелательных явлениях и за предоставление в компетентные органы важной информации о безопасности, получаемой при сборе данных в отношении продуктов филиала ТОО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан.

**13.3. Медицинские важные события**

Некоторые медицинские важные события могут потребовать интервенцию для предотвращения одного из выше перечисленных характеристик или последствий. Данные события (далее именуемые «медицинские важные события») следует также рассматривать как «серьезные» в соответствии с определением.

* Вторичные злокачественные опухоли
* Беременность
* Медицинские и/или ошибки введения
* Неправильное использование
* Жалобы по качеству продукта
  1. **Жалобы по качеству продукта**

Жалобы по качеству продукта (ЖКП) являются любыми подозрениями на дефект продукции вследствие продукта, а также любые несоответствия с идентичностью, качеством, сроком продукта, включая целостность маркировки и упаковки. ЖКП может повлиять на безопасность и эффективность продукта. Своевременный, точный, полный отчет и анализ ЖКП из клинических исследований очень важен для защиты пациентов, исследователей, Спонсора и регулируются фармаконадзором по всему миру. О ЖКП необходимо немедленно сообщать Спонсору- Исследователю, который информирует J&J для дальнейших мероприятий.

## Передозировка

О любой случайной или намеренной передозировке препаратом Йонделис®, значительно превышающей предписанную дозу (определение значительного превышения должно быть дано исследователем на основании собственного клинического суждения), даже если она не отвечает критерию серьезности, следует немедленно (в течение 1 рабочего дня) уведомить Спонсор-исследователя, отправив дополнительную форму серьезного нежелательного явления представителю Группы Мониторинга, чье имя, адрес и номер факса указаны в Протоколе Клинического Исследования;

# ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В графике сбора данных указаны частота и сроки сбора данных о безопасности, переносимости и других данных в этом проспективном неинвазивном исследовании. Регистрация данных должна осуществляться в соответствии с местной клинической практикой и профессиональными руководящими принципами. Будут собираться только данные из исходной медицинской документации. Сбор данных будет осуществляться с помощью электронной системы для сбора данных.

Ожидаемая продолжительность участия пациента в исследовании – 8 месяцев.

В начале (неделя 0) и в конце исследования (через три месяца после окончания курса через 4 месяца) будут проводиться дополнительные анализы. Если при плановых обследованиях производятся дополнительные измерения этих параметров, их результаты должны заноситься в регистрационную карту пациента.

## Первичный визит, неделя 0 (Визит 1)

До регистрации любых данных все участники и/или их законные представители должны предоставить подписанное информированное согласие на сбор данных. После получения подписанного информированного согласия будут рассмотрены критерии отбора, чтобы проверить, подходит ли пациент для участия в исследовании

Исходные данные будут собраны до начала лечения и включают:

* оценку критериев включения и исключения,
* подписание формы информированного согласия,
* демографические данные (пол, возраст),
* анамнез перенесенных пациентом заболеваний (хирургических вмешательств),
* анамнез основного заболевания (продолжительность лечения 1-й линии ХТ, схемы лечения),
* анамнез сопутствующих заболеваний и принимаемого лечения,
* данные физикального осмотра, включающие измерение веса (кг), систолического и диастолического артериального давления, частоты пульса,
* результаты анализов

Общий анализ крови, а также биохимический анализ и СА 125 будут определяться до начала химиотерапии, и после завершения 6 циклов химиотерапии.

МРТ, как правило, не используется для диагностики рака яичников, но может быть назначено врачом для выявления метастазов в спиной и головной мозг. Показания будут определяться врачом в индивидуальном порядке.

КТ поможет определить, если рак распространился на лимфатические узлы, органы брюшной полости, брюшной полости жидкости и печени.

УЗИ также может быть необходимо для оценки метастазов в брюшную полость.

ЭКГ рекомендуется проводить всем пациентам, получающим пегилированный липосомальный доксорубицин.

Следующее посещение будет назначено в соответствие с общепринятой практикой.

# СТАТИСТИЧЕСКИЕ Аспекты

Настоящее исследование является наблюдательным и предназначено для изучения схем лечения рецидивирующего рака яичников. Особый интерес представляет использование препарата Йонделис у частично-платиночувствительных пациентов, а также последовательность использования препарата в неадъювантной химиотерапии и адъювантной химиотерапии. Время до прогрессирования будет рассичтываться от начала использования изучаемого режима лечения до даты диагностики прогрессирования опухоли либо смерти пациента, получающего данный режим лечения.

Данные всех участников, предоставивших письменное согласие на сбор данных в этом исследовании («зарегистрированная популяция») будут включены в статистический анализ.

Все данные о соответствующих критериям отбора пациентах будут суммированы. Для описания характеристик пациентов будут рассчитаны показатели описательной статистики. Непрерывные переменные будут суммированы с определением количества наблюдений, среднего значения, стандартного отклонения, медианы, минимального и максимального значений, среднее арифметическое значение, ошибка среднего, стандартное отклонение, дисперсия. Для определения типа распределения будет использоваться одновыборочный тест Колмогорова-Смирнова. Категориальные переменные будут суммированы с определением частоты и процентных значений. Показатели времени до какого-либо события (например, время до прогрессирования опухоли) будут суммированы как в табличной форме (медиана, диапазон). Статистические сравнения внутри группы будут использоваться методы парного сравнения: критерий Стьюдента для связанных пар, критерий знаков Уилкоксона. Для качественных признаков будет проведен частотный анализ (частоты, процентили). Для сравнения двух качественных переменных - Критерий Мак-Нимара, больше двух применяется статистический метод х2 или таблицы сопряженности соответствующей размерности.

Основной целью данного исследования является определение частоты объективного ответа. ЧОО в исследовании OVA -301 (исследование III фазы) составила в группе трабектедин в комбинации с ПЛД 35,3% против 22,6% сравнительной группой. Статистическая гипотеза данного клинического исследования является достижение ЧОО 35,3% с нижней границей 22,6%.

Формула для определения размера выборки:

n=15.4\*p\*(1-p)/W^2

n=15,4\*0,353\*(1-0,353)/0,2542 =54+10%

# ЭТИЧЕСКИЕ Аспекты

## Этические принципы

В соответствии с местными требованиями перед началом исследования участвующий в исследовании врач (или, в случае необходимости, спонсор) предоставит в Центральную и локальные комиссии по вопросам этики полный пакет документов в соответствии с процедурами. По окончании сбора данных всех участников, врач, участвующий в исследовании (или, в случае необходимости, спонсор), уведомит Центральную и локальные комиссии по вопросам этики о завершение исследования.

Данное Клиническое Исследование будет проводиться в соответствии с принципами, установленными 18-й Всемирной медицинской ассамблеей (Хельсинки, 1964 г.) и применимыми поправками, установленными Всемирными медицинскими ассамблеями, и директивами по надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации.

## Законы и постановления

Данное Клиническое Исследование будет проводиться в соответствии со всеми международными законами и постановлениями, национальными законами и постановлениями стран, где будет проходить Клиническое Исследование, а также со всеми применимыми директивами.

## Информированное согласие

Исследователь (в соответствии с применимыми нормативными требованиями) или лицо, назначенное Исследователем, и под ответственность Исследователя, должно полностью проинформировать Пациента обо всех аспектах, имеющих отношение к Клиническому Исследованию, включая дачу письменной справки, одобренной Комитетом по этике (IRB/IEC). Все участники должны быть проинформированы об исследовании в максимально полной мере, на языке и теми словами, которые они понимают.

Перед тем, как пациент примет участие в Клинических Испытаниях, он должен подписать 2 экземпляра Формы Информированного согласия и любые другие документы, подписание которых необходимо в соответствии с местными законами и положениями. Имя пациента и дата должны быть указаны самим пациентом или его законным представителем и лицом, проводившим информирование об исследовании. 1 экземпляр подписанной и датированной Формы Информированного Согласия остается и хранится в исследовательском файле, а другой передается пациенту.

Форма Информированного Согласия, которая будет использоваться Исследователем для получения информированного согласия пациента, должна быть рассмотрена и утверждена Спонсором перед подачей в соответствующий Комитет по этике (IRB/IEC) для получения одобрения.

# АДМИНИСТРАТИВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

## Одобрение/регистрация в регулирующих органах

Этот протокол и любые поправки должны быть представлены в соответствующие регуляторные органы. Исследование не может быть начато, пока не будут выполнены все местные нормативные требования.

## Поправки к протоколу

Ни участвующий в исследовании врач, ни спонсор не будут вносить изменения в этот

протокол без формальной поправки. Все поправки должны вноситься в протокол

спонсором, а затем должны быть подписаны и датированы задействованным врачом.

Поправки к протоколу будут проверяться и утверждаться в соответствии с местными

правилами.

## Требуемая предварительная документация

Где применимо и в соответствии с законодательными требованиями правилами Этического комитета до начала исследования спонсором должны быть предоставлены следующие документы:

Протокол и поправки (если таковые имеются)

Экземпляр датированного и подписанного, ЦЭК и ЛЭК одобрения протокола, поправки,

Одобрение или регистрация в уполномоченном органе, если применимо.

До включения в исследование первого пациента спонсором должны быть предоставлены следующие документы:

Подписанное и датированное соглашение о проведении клинического Исследования

Документация о квалификации (например, резюме) всех со-исследователей, в

необходимых случаях.

## Журнал идентификации и регистрации участников

Участвующий в исследовании врач-исследователь обязуется заполнять журнал идентификации и регистрации участников для облегчения идентификации каждого участника во время и после исследования. Содержащаяся в журнале идентификации и регистрации участников информация будет считаться конфиденциальной. Участвующий в исследовании врач добавит этот журнал к документации исследования. Для обеспечения конфиденциальности участников, этот журнал копироваться не будет. Во всех отчетах и сообщениях, относящихся к исследованию, участники будут идентифицироваться только по присвоенному номеру.

## Исходная документация

Для перечисленного ниже в наличии должна иметься исходная документация, чтобы можно было подтвердить собранные в ИРК данные: идентификация и пригодность пациента для участия в исследовании; обсуждение исследования и даты согласия; учет всех нежелательных явлений

# Заполнение индивидуальной регистрационной карты

Данные, полученные от субъектов исследования, будут вноситься врачом-исследователем в электронную Индивидуальную регистрационную карту (ИРК). Это позволяет в режиме реального времени вводить данные пациентов в базу данных, автоматически проверять соответствие ответов или других данных возможным диапазонам, следовать правилам переходов на вопросы в зависимости от полученных ответов, редактировать данные, генерировать отчеты о ходе проведения исследования (количество рекрутированных участников и их статус в исследовании – сбор данных завершен или продолжается).

Данные ИРК каждого пациента могут быть расшифрованы только с помощью пароля. Бумажная версия Индивидуальной регистрационной карты представлена в приложении. Участвующий в исследовании врач должен проследить за тем, чтобы все записи данных в ИРК были точными и правильными. Все записи в ИРК, исправления и изменения данных должны производиться участвующим в исследовании врачом или другим уполномоченным персоналом центра.

Если после первоначального ввода данных нужно будет внести поправки в ИРК, то Менеджер центра может отправить запрос от специалиста по обработке данных врачу исследователю по электронной почте с указанием идентификационного номера участника.

Индивидуальная регистрационная карта не будет содержакть такой персональной информации, как фамилия и имя участника и контактные данные, включая телефон и электронную почту. Данная информация будет храниться отдельно.

# Обеспечение качества данных/Контроль качества

Меры, которые необходимо принять для обеспечения точности и надежности данных, включают выбор соответствующих задействованных врачей и центров для проведения исследования, обзор процедур в рамках протокола с задействованным врачом привлеченным персоналом до начала исследования и периодические визиты спонсора с целью контроля.

Тренинг по заполнению ИРК и соответствующие разъяснения будут предоставлены исследовательскому персоналу до начала исследования. Спонсор будет проверять ИРК на точность и полноту во время визитов в центр с целью контроля. Кроме того, любые расхождения будут устраняться при участии участвующего в исследовании врача или ответственного лица в установленном порядке. После загрузки данных в базу данных исследования они будут проверяться на точность и согласованность с источниками данных.

# Хранение документации

Участвующий в исследовании врач/центр будет хранить все первичные документы, которые подтверждают данные, собранные у каждого участника, а также все документы исследования, как указано в применимых нормативных требованиях. Участвующий в исследовании врач/учреждение примет меры для предотвращения случайного или преждевременного уничтожения этих документов. Основные документы должны храниться в течение минимум 5 лет после опубликования окончательного отчета о клиническом исследовании. Эти документы будут храниться в течение более длительного срока, если это необходимо в соответствии с применимыми нормативными требованиями или договором со спонсором. Спонсор обязан сообщить задействованному врачу/учреждению, когда больше не нужно будет хранить эти документы. Если участвующий в исследовании врач выйдет на пенсию, переедет или по другим причинам откажется от ответственности за хранение документации исследования, то в таком случае отвечать за хранение этой документации будет человек, который согласится принять на себя такую ответственность. Спонсору должны в письменном виде сообщить имя и адрес нового лица, ответственного за хранение документов. Участвующий в исследовании врач ни при каких обстоятельствах не должен менять место хранения или уничтожать любые документы исследования, не получив письменного разрешения от спонсора. Если спонсору понадобиться проверить какую-либо документацию, относящуюся к этому исследованию, то участвующий в исследовании врач должен предоставить ему доступ к этим документам.

# Мониторинг

Спонсор будет совершать мониторинговые визиты в центр с требуемой периодичностью. Монитор будет записывать даты визитов в журнале посещений центра проведения исследования, который будет храниться в центре. Будут определены характер и расположение всех исходных документов, чтобы все источники исходных данных, необходимых для заполнения ИРК, были известны спонсору и задействованным сотрудникам центра, и были доступны для проверки уполномоченным лицом спонсора, ответственным за этот центр. Если в центре проведения исследования ведется электронная запись данных, то метод проверки должен быть согласован с задействованным персоналом центра.

К исходной документации должен быть предоставлен прямой доступ для возможности проверки согласованности записанных в ИРК данных с исходными данными первоисточника. Результаты такой проверки ИРК и исходных документов будут обсуждаться с задействованным персоналом центра. Спонсор ожидает, что в ходе мониторинговых визитов можно будет связаться с задействованными сотрудниками центра, и исходная документация будет доступна и будут созданы соответствующие условия для проверки документов, имеющих отношение к исследованию. Во время исследования монитор будет регулярно встречаться с задействованным врачом, чтобы обеспечить обратную связь по вопросам проведения исследования.

# КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТЬ

Вся информация, раскрытая или предоставленная Спонсор-исследователем (или любой компанией/организацией, действующей от его имени), или созданная во время Клинического Исследования, включая, но не ограничиваясь Протоколом Клинического Исследования, регистрационными картами пациентов и результатами Клинического Исследования, является конфиденциальной. Исследователь и любое другое лицо в его подчинении, соглашаются сохранять конфиденциальность и не разглашать данную информацию никаким третьим лицам без предварительного письменного разрешения Спонсор-исследователя.

Однако, подача настоящего Протокола Клинического Исследования и другой необходимой документации в Комитет по этике (IRB/IEC) разрешается, причем члены IRB/IEC принимают на себя те же обязательства по сохранению конфиденциальности.

Соисследователи будут связаны теми же обязательствами, что и Исследователь. Исследователь должен проинформировать Соисследователей о конфиденциальном характере данных Клинического Испытания.

Исследователь и Соисследователи должны использовать данную информацию только в целях данного Клинического Испытания. Исключается какое-либо использование данной информации в собственных интересах Исследователя, Соисследователей или третьих лиц.

# ЗАЩИТА ДАННЫХ

Личные данные пациентов и Исследователя, вносимые в базу данных Спонсор-исследователя, должны храниться с соблюдением всех применимых законов и норм.

При архивации или обработке личных данных Исследователя и/или пациентов Спонсор-исследователь должен принять все необходимые меры для охраны этих данных и предотвращения доступа к ним со стороны любых неуполномоченных третьих лиц.

24.РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Спонсор-исследователь будет ответственен за подготовку Отчета о Клиническом Исследовании.

Когда данные из всех исследовательских центров будут полностью проанализированы Спонсор-исследователем, он сообщит о результатах Клинического Испытания Исследователю.

Вне зависимости от исхода исследования Спонсор-исследователь намеревается опубликовать его результаты.

# ПУБЛИКАЦИЯ И СООБЩЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ

## Публикация/сообщение результатов исследования

Спонсор-исследователь признает право Исследователя использовать данные, полученные в результате Клинического Исследования, для преподавания, выступлений на конференциях и научных публикаций. Тем не менее, в целях обеспечения точности и научной ценности информации, сохранения независимости и ответственности Исследователя, а также конфиденциальности информации должны использоваться только проверенные и согласованные данные. В этой связи необходимо, чтобы стороны обсудили проект публикации или сообщения, подготовленный Исследователем, перед их выпуском.

**25. ПРИЛОЖЕНИЯ**

**25.1. Приложение 1: СНЯ форма**

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Statistical data, Kazakh Research Institute of Oncology & Radiology, 2014
2. Принципы онконастороженности и ранней диагностики злокачественных новообразований у населения Казахстана. Методические рекомендации для медицинских работников ПМСП. – Алматы, 2012
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Йонделис®
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Келикс®
5. Jose Antonio Lopez-Guerrero et al., ‘Trabectedin therapy as an emerging treatment strategy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer’, Chin J Cancer; 2015;Vol.34
6. [Krasner CN, Poveda A, Herzog TJ, Vermorken JB, Kaye SB, Nieto A, Claret PL, Park YC, Parekh T, Monk BJ. Patient-reported outcomes in relapsed ovarian cancer: results from a randomized Phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD alone. Gynecol Oncol. 2012 Oct;127(1):161-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.06.034. Epub 2012 Jul 2.](https://clinicaltrials.gov/ct2/bye/rQoPWwoRrXS9-i-wudNgpQDxudhWudNzlXNiZip9Ei7ym67VZR0n-g08xg08A6h9Ei4L3BUgWwNG0it.)
7. [Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, Pujade-Lauraine E, Park YC, Parekh TV, Poveda AM. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis. Eur J Cancer. 2012 Oct;48(15):2361-8. doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.001. Epub 2012 Apr 26.](https://clinicaltrials.gov/ct2/bye/rQoPWwoRrXS9-i-wudNgpQDxudhWudNzlXNiZip9Ei7ym67VZR0nLg4jOKCRA6h9Ei4L3BUgWwNG0it.)
8. Nicoletta Colombo, Optimising the treatment of the partially platinum-sensitive relapsed ovarian cancer patient, EJC supplements 12 (2014) 7–12
9. David-Cordonnier MH, Gajate C, Olmea O et al. DNA and non-DNA targets in the mechanism of action of the antitumor drug trabectedin. Chem Biol 2005; 12: 1201–10.
10. D'Incalci M, Galmarini CM. A review of trabectedin (ET-743): a unique mechanism of action. Mol Cancer Ther 2010; 9 (8): 2157–63.
11. Valoti G, Nicoletti MI, Pellegrino A et al. Ecteinascidin-743, a new marine natural product with potent antitumor activity on human ovarian carcinoma xenografts. Clin Cancer Res 1998; 4: 1977–83.
12. Hendriks HR, Fiebig HH, Giavazzi R et al. High antitumor activity of ET-743 against human tumor xenografts from melanoma, non-small-cell lung and ovarian cancer. Ann Oncol 1999; 10: 1233–40.
13. Sessa C, de Braud F, Perotti A et al. Trabectedin for women with ovarian carcinoma after treatment with platinum and taxanes fails. J Clin Oncol 2005; 20: 1867–74.
14. Krasner CN, McMeekin DS, Chan S et al. A phase II study of trabectedin single agent in patients with recurrent ovarian cancer previously treated with platinum-based regimens. Br J Cancer 2007; 97 (12): 1618–24.
15. Del Campo JM, Roszak A, Bidzinski M et al. Phase II randomized study of trabectedin given as two different every 3 weeks dose schedules (1,5 mg/m2 24h or 1,3 mg/m2 3h) to patients with relapsed, platinum-sensitive, advanced ovarian cancer. Ann Oncol 2009; 20: 1794–802.
16. Del Campo JM, Sessa C, Krasner CN et al. Trabectedin as single agent in relapsed advanced ovarian cancer: results from a retrospective pooled analysis of three phase II trials. Med Oncol 2013; 30: 435.
17. Ferradina G, Salutari V, Vincenzi B et al. Trabectedin as single agent in the salvage treatment of heavily treated ovarian cancer patients: A retrospective, multicenter study. Gynecol Oncol 2013; 130 (3): 505–10.
18. Petru E, Kolovetsiou V, Idris T. Prolonged response to trabectedin in a patient with ovarian carcinosarcoma refractory to adjuvant platinum-taxane. J Solid Tumors 2013; 3 (3).
19. Monk BJ, Herzog T, Kaye S et al. A randomized phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin versus PLD in relapsed, recurrent ovarian cancer. Proceedings of the 33rd Annual Meeting of the European Society of Medical Oncology. Stockholm 2008. Abstr. LBA3.
20. Monk BJ, Dalton H, Benjamin I, Tanović A. Trabectedin as a new chemotherapy option in the treatment of relapsed platinum sensitive ovarian cancer. Curr Pharm Des 2012; 18 (25): 3754–69.
21. Sehouli J, Alfaro V, González-Martín A. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of patients with partially platinum-sensitive ovarian cancer: current evidence and future perspectives. Ann Oncol 2012; 23 (3): 556–62.
22. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6–12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. Ann Oncol 2010.