

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Авастин, 25 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бевацизумаб*.

Каждый мл концентрата содержит 25 мг бевацизумаба.

Каждый флакон с объемом концентрата 4 мл содержит 100 мг бевацизумаба.

Каждый флакон с объемом концентрата 16 мл содержит 400 мг бевацизумаба.

*Бевацизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, полученное из клеток яичников китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная или слегка коричневатого цвета жидкость.

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

Препарат Авастин показан к применению у взрослых.

Метастатический колоректальный рак (КРР)

- в комбинации с химиотерапией на основе производных фторпиримидина.

Местно рецидивирующий или метастатический рак молочной железы (РМЖ)

- в качестве первой линии терапии в комбинации с паклитакселом.

Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

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

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

- в качестве первой линии терапии в комбинации с интерфероном (ИФН) альфа-2а.

Глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ))

- в комбинации с лучевой терапией и темозоломидом при впервые диагностированной глиобластоме;
- в монотерапии или в комбинации с иринотеканом при рецидиве глиобластомы или прогрессировании заболевания.

Эпителиальный рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины

- в качестве первой линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом при распространенном (IIIB, IIIC и IV стадии по классификации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO)) эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины;
- в комбинации с карбоплатином и гемцитабином или с карбоплатином и паклитакселом при рецидивирующем, чувствительном к препаратам платины эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины у пациентов, ранее не получавших терапию бевацизумабом или другими ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor –VEGF);
- в комбинации с паклитакселом, или топотеканом, или пегилированным липосомальным доксорубицином при рецидивирующем, резистентном к препаратам платины эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины у пациентов, получивших ранее не более двух режимов химиотерапии.

Персистирующий, рецидивирующий или метастатический рак шейки матки (РШМ)

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Метастатический КРР

В качестве первой линии терапии

5 мг/кг один раз в 2 недели или 7.5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной (в/в) инфузии, длительно.

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

В качестве второй линии терапии

Пациенты, ранее получавшие терапию препаратом Авастин, после первого прогрессирования заболевания могут продолжить лечение препаратом Авастин при условии изменения режима химиотерапии:

- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, включавшей препарат Авастин: 5 мг/кг один раз в 2 недели или 7.5 мг/кг один раз в 3 недели в виде в/в инфузии, длительно;

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

Местно-рецидивирующий или метастатический РМЖ

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

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

Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный НМРЛ

Первая линия терапии НМРЛ в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины

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

- 7.5 мг/кг один раз в 3 недели в виде в/в инфузии дополнительно к химиотерапии на основе цисплатина;

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

Первая линия терапии НМРЛ с активирующими мутациями в гене EGFR в комбинации с эрлотинибом

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

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

Информацию о выборе пациентов и дозах см. в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП)/ инструкции по медицинскому применению на эрлотиниб.

Распространенный и/или метастатический ПКР

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

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

Глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации ВОЗ)

При впервые диагностированном заболевании

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

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

При рецидивирующем заболевании

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

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

Эпителиальный рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины

В качестве первой линии терапии

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

При рецидивирующем заболевании

- чувствительном к препаратам платины:

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

или

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

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

- резистентном к препаратам платины:

10 мг/кг один раз в 2 недели в виде в/в инфузии в комбинации с одним из следующих препаратов: паклитакселом, топотеканом (при «еженедельном» режиме введения топотекана – то есть в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 недели) или пегилированным липосомальным доксорубицином (см. раздел 5.1)

или

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде в/в инфузии в комбинации с топотеканом, применяемым ежедневно в течение 5 последовательных дней каждые 3 недели (см. раздел 5.1).

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

Персистирующий, рецидивирующий или метастатический РШМ

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде в/в инфузии в комбинации с химиотерапевтическими режимами: паклитаксел и цисплатин или паклитаксел и топотекан (см. раздел 5.1).

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

Коррекция дозы

Не рекомендуется снижать дозу бевацизумаба из-за нежелательных явлений. В случае необходимости, лечение препаратом Авастин следует полностью или временно прекратить (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с нарушением функции почек не изучались.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с нарушением функции печени не изучались.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Авастин у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Препарат Авастин вводят только в/в капельно; вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя.

Препарат Авастин не предназначен для интравитреального введения (см. раздел 4.4).

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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к бевацизумабу, препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или к другим рекомбинантным человеческим или приближенным к человеческим антителам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Беременность (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Перфорации и свищи желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

У пациентов, получающих препарат Авастин, может быть повышен риск развития перфорации ЖКТ и желчного пузыря (см. раздел 4.8). При развитии перфорации ЖКТ применение препарата Авастин следует полностью прекратить. У пациентов, получающих терапию препаратом Авастин для лечения персистирующего, рецидивирующего или метастатического РШМ, может быть повышен риск образования свищей между влагищем и любым отделом ЖКТ (желудочно-кишечно-влагалищные свищи) (см. раздел 4.8).

Свищи других локализаций (кроме отделов ЖКТ) (см. раздел 4.8)

Пациенты могут иметь повышенный риск развития свищей во время терапии препаратом Авастин (см. раздел 4.8).

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

Кровотечения (см. раздел 4.8)

У пациентов, получающих препарат Авастин, повышен риск возникновения кровотечений, особенно кровотечений из опухоли (см. раздел 4.8). При возникновении кровотечения 3 или 4 степени тяжести терапию препаратом Авастин следует полностью прекратить.

Пациенты с метастазами в центральной нервной системе (ЦНС), по поводу которых не проводилась терапия, обычно исключались из клинических исследований препарата Авастин на основании данных визуализирующих исследований или признаков и симптомов. Таким образом, риск кровотечений в ЦНС у таких пациентов проспективно не изучался в рандомизированных клинических исследованиях (см. раздел 4.8). Необходимо проводить мониторинг признаков и симптомов кровотечений в ЦНС; в случае возникновения внутричерепных кровоизлияний следует отменить терапию препаратом Авастин.

У пациентов с врожденным геморрагическим диатезом, приобретенной коагулопатией или получавших полную дозу антикоагулянтов по поводу тромбоэмболии, перед назначением препарата Авастин следует соблюдать осторожность ввиду отсутствия информации о профиле безопасности препарата у таких пациентов, так как они были исключены из клинических исследований. Однако у пациентов, у которых развился венозный тромбоз на фоне терапии препаратом Авастин, не наблюдалось увеличения частоты кровотечений 3 степени тяжести или выше при одновременном приеме полной дозы варфарина и препарата Авастин.

Тяжелые глазные инфекции после незарегистрированного интравитреального введения (см. раздел 4.8)

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

Кровотечения со стороны легких/кровохарканье (см. раздел 4.8)

У пациентов с НМРЛ, получающих препарат Авастин, может быть повышен риск развития серьезных легочных кровотечений/кровохарканья, в некоторых случаях с летальным исходом (см. раздел 4.8). Пациентам, недавно имевшим кровотечение/кровохарканье (более половины чайной ложки крови), не следует проводить терапию препаратом Авастин.

Артериальная гипертензия

У пациентов, получавших препарат Авастин, отмечалась повышенная частота явлений артериальной гипертензии. Клинические данные по безопасности позволяют предположить, что частота случаев повышения артериального давления (АД), вероятно зависит от дозы препарата Авастин. Препарат Авастин может быть назначен только пациентам с предварительно компенсированной артериальной гипертензией с дальнейшим контролем АД (см. раздел 4.8). Информация о влиянии препарата Авастин у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией на момент начала терапии отсутствует.

В большинстве случаев нормализация АД достигается с помощью стандартных антигипертензивных средств (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков и блокаторов «медленных» кальциевых каналов), подобранных индивидуально для каждого пациента. Терапию препаратом Авастин необходимо полностью прекратить, если артериальная гипертензия не поддается адекватному контролю с помощью антигипертензивной терапии или при развитии гипертонического криза или гипертензивной энцефалопатии (см. раздел 4.8).

Синдром задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ)

При терапии препаратом Авастин зарегистрированы редкие случаи СЗОЭ, редкого неврологического расстройства, проявляющегося судорогами, головной болью, психическими нарушениями, нарушением зрения, поражением зрительных центров коры головного мозга, с или без артериальной гипертензии и другими симптомами. Диагноз можно подтвердить с помощью методов визуализации головного мозга (предпочтительно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ)). В случае развития СЗОЭ следует назначить симптоматическую терапию, тщательно контролировать АД и отменить препарат Авастин. Безопасность повторного назначения препарата Авастин у таких пациентов не установлена (см. раздел 4.8).

Артериальная тромбоэмболия

В клинических исследованиях препарата Авастин в комбинации с химиотерапией частота артериальной тромбоэмболии, включая острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторную ишемическую атаку и инфаркт миокарда, была выше, чем при применении только химиотерапии.

При возникновении артериальной тромбоэмболии терапию препаратом Авастин необходимо полностью прекратить.

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

Венозная тромбоэмболия (см. раздел 4.8)

Во время лечения препаратом Авастин существует риск развития явлений венозной тромбоэмболии, включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА).

У пациентов, получающих препарат Авастин для лечения персистирующего, рецидивирующего или метастатического РШМ, риск возникновения явлений венозной тромбоэмболии может быть повышен (см. раздел 4.8).

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

Застойная сердечная недостаточность (ЗСН) (см. раздел 4.8)

В клинических исследованиях отмечались явления, соответствующие ЗСН. Наблюдались как бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), так и ЗСН, потребовавшая терапии или госпитализации.

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

В большинстве случаев ЗСН возникала у пациентов с метастатическим РМЖ, получавших терапию антрациклинами, лучевую терапию на область грудной клетки слева в анамнезе или с другими факторами риска развития ЗСН.

У пациентов в исследовании AVF3694g, которые получали или не получали терапию препаратами антрациклинового ряда ранее, при применении препарата Авастин и препаратов антрациклинового ряда не наблюдалось увеличения частоты ЗСН любой степени тяжести по сравнению с монотерапией препаратами антрациклинового ряда. В исследованиях AVF3694g и AVF3693g ЗСН 3 степени тяжести и выше возникала несколько чаще в группе терапии препаратом Авастин в комбинации с химиотерапией по сравнению с только химиотерапией, что соответствует и другим данным, полученным у пациентов с метастатическим РМЖ и не получающих сопутствующую терапию антрациклинами (см. раздел 4.8).

Заживление ран

Препарат Авастин может отрицательно влиять на заживление ран. Зарегистрированы серьезные случаи осложнений заживления ран с летальным исходом.

Лечение препаратом Авастин следует начинать не менее чем через 28 дней после обширного хирургического вмешательства или при полном заживлении хирургической раны. При развитии во время лечения осложнений, связанных с заживлением раны, применение препарата Авастин необходимо приостановить до полного заживления раны. Введение препарата Авастин также необходимо приостановить в случае проведения планового хирургического вмешательства (см. раздел 4.8).

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

В случае выявления некротизирующего фасциита препарат Авастин должен быть отменен и незамедлительно начато соответствующее лечение (см. раздел 4.8).

Протеинурия (см. раздел 4.8)

В клинических исследованиях частота развития протеинурии была выше у пациентов, получавших препарат Авастин в комбинации с химиотерапией по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. У 1.4% пациентов, получавших препарат Авастин, отмечался нефротический синдром (протеинурия 4 степени тяжести).

При развитии нефротического синдрома терапию препаратом Авастин необходимо полностью прекратить.

Нейтропения

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

Реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции (включая анафилактический шок), инфузионные реакции (см. раздел 4.8)

У пациентов может наблюдаться повышенный риск развития реакций гиперчувствительности, анафилактических реакций (включая анафилактический шок) и инфузионных реакций. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом во время и после введения бевацизумаба. При возникновении анафилактической реакции необходимо полностью прекратить инфузию и провести соответствующие медицинские мероприятия.

При возникновении инфузионной реакции необходимо временно прекратить лечение до разрешения симптомов. При возникновении тяжелой (≥ 3 степени тяжести) инфузионной реакции следует полностью прекратить лечение препаратом Авастин. Систематическая премедикация не может являться гарантией отсутствия инфузионных реакций/реакций гиперчувствительности/анафилактических реакций.

Недостаточность яичников/фертильность (см. разделы 4.6, 4.8)

Препарат Авастин может оказывать влияние на фертильность у женщин. Таким образом, следует обсудить стратегию сохранения фертильности у женщин с детородным потенциалом перед началом лечения препаратом Авастин.

Остеонекроз челюсти (см. раздел 4.8)

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

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном или последовательном применении препарата Авастин и бисфосфонатов в/в.

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

Аневризмы и расслоение артерий

Применение ингибиторов сигнального пути VEGF у пациентов с артериальной гипертензией или без нее может способствовать образованию аневризм и/или расслоению артерий. Перед началом лечения препаратом Авастин следует тщательно оценить этот риск у пациентов с такими состояниями, как артериальная гипертензия или аневризмы в анамнезе.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (или 23 мг) натрия на флакон, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние противоопухолевых препаратов на фармакокинетику препарата Авастин

По результатам популяционного фармакокинетического анализа не было зарегистрировано клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата Авастин при совместном с химиотерапией применении. Не обнаружено статистически или клинически значимых различий клиренса препарата Авастин у пациентов, получавших монотерапию, и у пациентов,

получавших препарат Авастин в комбинации с ИФН альфа-2а, эрлотинибом или химиотерапевтическими препаратами (иринотекан/ фторурацил/ лейковорин (ИФЛ), фторурацил/ лейковорин (ФУ/ЛВ), карбоплатин/ паклитаксел, капецитабин, доксорубицин или цисплатин/гемцитабин).

Влияние препарата Авастин на фармакокинетику других противоопухолевых препаратов

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

Комбинация препарата Авастин и сунитиниба

В двух клинических исследованиях при применении препарата Авастин (10 мг/кг один раз в 2 недели) в комбинации с сунитинибом (50 мг ежедневно) у 7 из 19 пациентов с метастатическим ПКР зарегистрированы случаи развития микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА).

МАГА относится к подгруппе гемолитических анемий, которая может проявляться фрагментацией эритроцитов, анемией и тромбоцитопенией. У некоторых пациентов дополнительно отмечались неврологические нарушения, повышение концентрации креатинина, артериальная гипертензия, включая гипертонический криз. Эти симптомы были обратимы после прекращения терапии бевацизумабом и сунитинибом (см. раздел 4.4).

Комбинация с химиотерапией на основе препаратов платины или таксанов (см. разделы 4.4 и 4.8)

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

Лучевая терапия

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы с участием 921 пациента BO21990 при изучении препарата Авастин в комбинации с лучевой терапией и химиотерапией (темозоломидом) у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой новых нежелательных явлений, ассоциированных с препаратом Авастин, не зарегистрировано.

Безопасность и эффективность препарата Авастин в комбинации с лучевой терапией при других показаниях не установлены.

Моноклональные антитела, специфичные к EGFR человека, в комбинации с химиотерапевтическими режимами, содержащими бевацизумаб

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

Результаты рандомизированных исследований III фазы PACCE и CAIRO-2 у пациентов с метастатическим КРР позволяют предположить, что применение моноклональных антител к EGFR (панитумумаб и цетуксимаб) в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией ассоциируется со снижением показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и/или

общей выживаемости (ОВ) и увеличением токсичности при сравнении с применением только бевацизумаба и химиотерапии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

Препарат Авастин может нарушать фертильность у женщин. Женщин с детородным потенциалом следует проконсультировать о стратегиях сохранения фертильности до начала терапии препаратом Авастин (см. разделы 4.4 и 4.8).

Исследования безопасности при повторном введении у животных показали, что бевацизумаб может оказывать неблагоприятное воздействие на женскую фертильность (см. раздел 5.3). Подисследование с участием 295 женщин в пременопаузе показало более высокую частоту новых случаев недостаточности яичников в группе бевацизумаба по сравнению с контрольной группой. У большинства пациенток фертильность восстанавливалась после прекращения терапии препаратом Авастин. Долгосрочное влияние лечения бевацизумабом на фертильность неизвестно.

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам с детородным потенциалом и мужчинам-партнерам во время лечения препаратом Авастин и как минимум в течение 6 месяцев после окончания лечения необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Было показано, что ангиогенез критически важен для развития плода. Подавление ангиогенеза после введения препарата Авастин может привести к неблагоприятному исходу беременности.

Адекватные и хорошо контролируемые клинические исследования у беременных женщин не проводились (см. раздел 5.3). Известно, что иммуноглобулины класса G (IgG) проникают через плацентарный барьер, и препарат Авастин может ингибировать ангиогенез у плода. При пострегистрационном применении наблюдались случаи аномалий развития плода у женщин, получавших бевацизумаб отдельно или в комбинации с известными эмбриотоксичными химиотерапевтическими препаратами (см. раздел 4.8).

Таким образом, препарат Авастин противопоказан в период беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

Неизвестно, выводится ли бевацизумаб с грудным молоком. Поскольку материнские IgG выделяются с молоком, а препарат Авастин может нанести вред росту и развитию ребенка, женщинам следует прекратить лактацию во время терапии и не кормить грудью в течение как минимум 6 месяцев после введения последней дозы препарата Авастин.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Авастин не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако, при применении препарата Авастин отмечались сонливость и синкопе (см. раздел 4.8). Если у пациентов возникли симптомы, которые оказывают влияние на зрение или концентрацию внимания, а также на способность к реакции, им следует рекомендовать не управлять транспортными средствами и не работать с механизмами до разрешения данных симптомов.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Клинические исследования проводились у пациентов с различными злокачественными новообразованиями, получавших препарат Авастин преимущественно в комбинации с химиотерапией. Профиль безопасности описан на основании данных клинических исследований с участием примерно 5500 пациентов. Профиль безопасности при пострегистрационном применении представлен отдельно ниже.

Наиболее серьезные нежелательные реакции: перфорации ЖКТ, кровоизлияния, включая легочные кровотечения/кровохарканье (чаще у пациентов с НМРЛ), артериальная тромбоэмболия (см. раздел 4.4).

У пациентов, получавших препарат Авастин в рамках клинических исследований, наиболее часто наблюдались: артериальная гипертензия, повышенная утомляемость или астения, диарея и боль в животе.

Анализ данных по безопасности, полученных в рамках клинических исследований, позволяет предположить, что артериальная гипертензия и развитие протеинурии, вероятно, имеет дозозависимый характер.

Резюме нежелательных реакций

Применение в рамках клинических исследований

Ниже в соответствии с системно-органный классификацией медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA) представлены нежелательные реакции всех степеней тяжести в соответствии с Общими критериями токсичности Национального института онкологии США (NCI-CTC), встречавшиеся у пациентов, получавших препарат Авастин в комбинации с различными химиотерапевтическими режимами по всем показаниям. Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции отнесены к определенной категории в соответствии с наибольшей частотой возникновения, отмечавшейся в любом из основных клинических исследований. В рамках одной категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности. Некоторые из перечисленных нежелательных реакций часто наблюдаются при химиотерапии, однако Авастин в комбинации с химиотерапевтическими препаратами может усиливать проявления этих реакций. Примеры включают ладонно-подошвенный синдром при терапии капецитабином или пегилированным липосомальным доксорубицином, периферическую сенсорную нейропатию при терапии паклитакселом или оксалиплатином, поражение ногтей или алопецию при терапии паклитакселом, паронихию при терапии эрлотинибом.

Инфекции и инвазии: очень часто – паронихия; часто – сепсис, абсцесс, целлюлит, инфекции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; часто – анемия, лимфоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, инфузионные реакции.

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – анорексия, снижение массы тела, часто – дегидратация.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, головная боль, дизартрия; часто – острое нарушение мозгового кровообращения, синкопе, сонливость.

Нарушения со стороны органа зрения: очень часто – нарушение зрения, повышенное слезотечение.

Нарушения со стороны сердца: часто – ЗСН, суправентрикулярная тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – артериальная гипертензия; часто – артериальная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен, кровотечение, в том числе легочное, внутричерепное, со стороны слизистой оболочки и кожи, ЖКТ и из опухоли.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – одышка, носовое кровотечение, ринит, кашель; часто – ТЭЛА, гипоксия.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – эксфолиативный дерматит, сухость кожи, изменение цвета кожи; часто – ладонно-подошвенный синдром.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень часто – недостаточность функции яичников (на основании подисследования в рамках исследования AVF3077s (NSABP C-08) с участием 295 пациентов); часто – боль в малом тазу.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани: очень часто – артралгия; часто – мышечная слабость, миалгия, боль в спине.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто – протеинурия; часто – инфекция мочевыводящих путей.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – боли, в том числе в месте введения препарата, астения, повышенная утомляемость, пирексия, воспаление слизистых оболочек различной локализации; часто – летаргия, заторможенность.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – гипомагниемия, гипонатриемия.

Пострегистрационное применение

Нарушения со стороны нервной системы: редко – СЗОЭ; очень редко – гипертензивная энцефалопатия.

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – тромботическая микроангиопатия почек, клинически проявляющаяся протеинурией; аневризмы и расслоение артерий.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – дисфония; частота неизвестна – перфорация носовой перегородки, легочная гипертензия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: частота неизвестна – гастроинтестинальная язва.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – перфорация желчного пузыря.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани: частота неизвестна – остеонекроз челюсти (в основном у пациентов, получавших сопутствующую терапию бисфосфонатами или получавших терапию бисфосфонатами ранее), остеонекроз других локализаций, отличных от челюсти. У детей, получавших препарат Авастин, были отмечены случаи остеонекроза другой локализации (случаи остеонекроза, наблюдавшиеся у детей в рамках клинических исследований, не спонсируемых компанией, были выявлены при пострегистрационном наблюдении и добавлены в раздел о пострегистрационном наблюдении, хотя в опубликованных данных не было информации ни о степени тяжести по критериям СТС, ни о частоте сообщений).

Врожденные, семейные и генетические нарушения: частота неизвестна – аномалии развития плода. Случаи наблюдались у женщин, получавших бевацизумаб в монотерапии или в комбинации с известными эмбриотоксичными химиотерапевтическими препаратами.

Общие нарушения и реакции в месте введения: редко – некротизирующий фасциит, как правило на фоне нарушения заживления ран, перфорации ЖКТ или образования фистулы.

Описание отдельных нежелательных реакций

Применение в рамках клинических исследований

В соответствии с NCI-СТС у пациентов, получавших Авастин, отмечались следующие нежелательные реакции.

Перфорации и свищи ЖКТ (см. раздел 4.4)

На фоне применения препарата Авастин были зарегистрированы серьезные случаи перфораций ЖКТ. В клинических исследованиях отмечались случаи перфораций ЖКТ с частотой менее 1% у пациентов с метастатическим РМЖ или неплоскоклеточным НМРЛ и до 2% у пациентов с метастатическим ПКР с впервые диагностированной глиобластомой или раком яичников до 2.7% (включая желудочно-кишечные свищи и абсцессы) у пациентов с метастатическим КРР. Случаи перфорации ЖКТ также отмечались у пациентов с рецидивирующей глиобластомой. В клиническом исследовании, включавшем пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РШМ (исследование GOG-0240), случаи перфораций ЖКТ (всех степеней тяжести) отмечались у 3.2% пациентов; всем этим пациентам ранее проводилась лучевая терапия органов малого таза.

Виды и тяжесть подобных явлений варьировали от признаков свободного газа при рентгенографии брюшной полости, которые исчезали без лечения, до перфораций с абсцессом брюшной полости и летальным исходом. В некоторых случаях имело место исходное внутрибрюшинное воспаление в результате язвенной болезни желудка, некроза опухоли, дивертикулита или колита, ассоциированного с химиотерапией. Связь между развитием внутрибрюшинного воспаления и перфораций ЖКТ и терапией препаратом Авастин не установлена.

Летальный исход зарегистрирован примерно в трети серьезных случаев перфораций ЖКТ, что составляет 0.2–1% всех пациентов, получавших препарат Авастин.

В клинических исследованиях препарата Авастин свищи ЖКТ (всех степеней тяжести) у пациентов с метастатическим КРР и раком яичника возникали у до 2% пациентов, реже при других локализациях опухоли.

В исследовании с участием пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РШМ частота образования желудочно-кишечно-вагинальных свищей составила 8.3% у пациентов, получавших препарат Авастин, и 0.9% в контрольной группе, во всех случаях ранее проводилась лучевая терапия органов малого таза. У пациентов, имеющих желудочно-кишечно-влагалищный свищ, может также возникнуть кишечная непроходимость,

и может потребоваться необходимость хирургического вмешательства, в том числе наложение стомы.

Свищи других локализаций (кроме отделов ЖКТ) (см. раздел 4.4)

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

В клиническом исследовании у пациентов с персистирующим, рецидивирующим и метастатическим РШМ (GOG-240) у 1.8% пациентов, получавших препарат Авастин, и у 1.4% пациентов из контрольной группы были зарегистрированы случаи образования свищей негастроинтестинальной локализации (влагалищных, мочепузырных или женских половых путей).

Нечасто ($\geq 0.1\%$ – $< 1\%$) регистрировались случаи образования свищей других локализаций (бронхоплевральные, билиарные) при применении препарата по различным показаниям. Случаи образования свищей также отмечались при пострегистрационном применении.

Явления регистрировали в разных временных точках в период лечения с диапазоном от одной недели до более 1 года с начала терапии препаратом Авастин, большинство явлений возникало в первые 6 месяцев терапии.

Кровотечение

В клинических исследованиях по всем показаниям общая частота возникновения кровотечений 3–5 степени тяжести по классификации NCI-CTC при применении препарата Авастин составляет 0.4%–6.9% по сравнению с 0–4.5% пациентов из контрольной группы, получавших химиотерапию. Геморрагические явления, наблюдавшиеся в клинических исследованиях препарата Авастин, преимущественно включали кровотечения из опухоли (см. ниже), и небольшие кровотечения со стороны слизистой оболочки и кожи (например, носовое кровотечение).

- Кровотечения, связанные с опухолью.

Обильные или массивные легочные кровотечения/кровохарканье наблюдались в основном в клинических исследованиях при НМРЛ. Возможные факторы риска включают в себя определенно установленный плоскоклеточный гистологический тип опухоли, прием противоревматических/противовоспалительных препаратов, антикоагулянтов, предшествующая лучевая терапия, терапия препаратом Авастин, атеросклероз в анамнезе, центральное расположение опухоли, образование каверны до или во время лечения. При этом развитие кровотечений статистически достоверно связано только с наличием опухоли плоскоклеточного гистологического типа, а также с терапией препаратом Авастин. Пациентов с НМРЛ известного плоскоклеточного гистологического типа или смешанного клеточного типа с преобладающим плоскоклеточным компонентом не включали в последующие исследования, тогда как включение пациентов с неизвестным гистологическим типом опухоли допускалось.

У пациентов с НМРЛ, кроме тех, у кого преобладал плоскоклеточный компонент, явления всех степеней тяжести отмечались с частотой до 9.3% при применении препарата Авастин в комбинации с химиотерапией по сравнению с 5% при применении только химиотерапии. Явления 3–5 степени тяжести отмечались с частотой до 2.3% у пациентов, получавших препарат Авастин в комбинации с химиотерапией, по сравнению с $< 1\%$ у пациентов, получавших только химиотерапию. Обширные или массивные легочные кровотечения/кровохарканье могут возникать внезапно, до 2/3 серьезных легочных кровотечений приводили к летальному исходу (см. раздел 4.4).

У пациентов с КРР отмечались кровотечения ЖКТ, связанные с опухолью, в том числе ректальное кровотечение и мелена.

Связанные с опухолью кровотечения редко регистрировали и при других видах и локализациях опухолей и включали случаи кровоизлияний в ЦНС у пациентов с метастазами в ЦНС и у пациентов с глиобластомой.

Проспективная оценка частоты кровоизлияний в ЦНС у пациентов с нелеченными метастазами в ЦНС и получавших бевацизумаб в рандомизированных клинических исследованиях не проводилась. В поисковом ретроспективном анализе данных 13 завершённых рандомизированных исследований у пациентов с различными видами опухолей у 3 пациентов из 91 (3.3%) с метастазами в головной мозг зарегистрированы кровоизлияния в ЦНС (все 4 степени тяжести) на фоне лечения бевацизумабом по сравнению с 1 случаем (5 степени тяжести) у 96 пациентов (1%), не получавших бевацизумаб. В двух последующих исследованиях (n=800) у пациентов, ранее получавших лечение по поводу метастазов в головном мозге, отмечалось одно явление кровоизлияния в ЦНС 2 степени тяжести.

Внутричерепные кровоизлияния могут возникать у пациентов с рецидивом глиобластомы. В исследовании AVF3708g кровоизлияние в ЦНС зарегистрировано у 2.4% (2/84) пациентов в группе, получавшей только препарат Авастин (1 степени тяжести), и у 3.8% (3/79) пациентов, получавших препарат Авастин и иринотекан (1, 2 и 4 степени тяжести).

Во всех клинических исследованиях препарата Авастин кровотечения со стороны слизистой оболочки и кожи отмечались у 50% пациентов, получавших препарат Авастин. Чаще всего это были носовые кровотечения 1 степени тяжести по классификации CTC-NCI, которые длились менее 5 минут, разрешались без медицинского вмешательства и не требовали каких-либо изменений в схеме лечения препаратом Авастин. Данные по клинической безопасности свидетельствуют о том, что частота новых случаев небольших кровотечений со стороны слизистой оболочки и кожи (например, носового кровотечения) может зависеть от дозы.

Также отмечались менее частые явления небольших кровотечений со стороны слизистой оболочки и кожи других локализаций, таких как кровотечение из десен или вагинальное кровотечение.

Артериальная гипертензия (см. раздел 4.4)

В клинических исследованиях, за исключением исследования JO25567, общая частота возникновения артериальной гипертензии (всех степеней тяжести) варьировалась до 42.1% в группе препарата Авастин и до 14% в контрольных группах. Общая частота возникновения артериальной гипертензии 3–4 степени тяжести по классификации NCI-CTC у пациентов, получавших препарат Авастин, составила 0.4–17.9%. Явления артериальной гипертензии 4 степени тяжести (гипертонический криз) отмечались у 1.0% пациентов, получавших препарат Авастин, по сравнению с 0.2% пациентов, получавших только химиотерапию.

У пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с эрлотинибом в качестве первой линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ с активирующими мутациями в гене EGFR в исследовании JO25567, артериальная гипертензия всех степеней тяжести наблюдалась с частотой 77.3% по сравнению с 14.3% пациентов, получавших только эрлотиниб. Явления артериальной гипертензии 3 степени тяжести наблюдались у 60.0% пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с эрлотинибом, по сравнению с 11.7% пациентов, получавших только эрлотиниб. Явлений артериальной гипертензии 4 или 5 степени тяжести отмечено не было.

В большинстве случаев нормализация АД достигалась с помощью стандартных антигипертензивных средств, например, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков и блокаторов «медленных» кальциевых каналов. Отмена терапии препаратом Авастин или госпитализация требовались редко.

Очень редко наблюдались случаи гипертензивной энцефалопатии, некоторые с летальным исходом (см. раздел 4.4). Риск возникновения артериальной гипертензии, ассоциированной с

терапией препаратом Авастин, не коррелирует с исходными характеристиками пациента, сопутствующим заболеванием или сопутствующей терапией.

СЗОЭ (см. раздел 4.4)

В одном клиническом исследовании было зарегистрировано два подтвержденных случая (0.8%) СЗОЭ. Обычно разрешение или улучшение симптоматики наступало через несколько дней, однако у некоторых пациентов наблюдались неврологические осложнения.

Тромбоэмболия

- **Артериальная тромбоэмболия**

Отмечалось повышение частоты новых случаев явлений артериальной тромбоэмболии у пациентов, получавших препарат Авастин по любым показаниям, включая острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, транзиторные ишемические атаки и другие явления артериальной тромбоэмболии.

В клинических исследованиях общая частота варьировала до 5.9% в группе препарата Авастин в сравнении с до 1.7% в контрольных группах химиотерапии. Летальный исход был зарегистрирован у 0.8% пациентов, получавших препарат Авастин в комбинации с химиотерапией, по сравнению с 0.5% пациентов, получавших только химиотерапию. Острое нарушение мозгового кровообращения (включая транзиторные ишемические атаки) зарегистрировано у 2.7% пациентов, получавших препарат Авастин, по сравнению с 0.5% пациентов в контрольной группе. Инфаркт миокарда зарегистрирован у 1.4% пациентов, получавших препарат Авастин, по сравнению с 0.7% пациентов в контрольной группе.

В одно клиническое исследование, AVF2192g, были включены пациенты с метастатическим КРР, которым не подходила терапия иринотеканом. В данном исследовании артериальные тромбоэмболические явления отмечались у 11% (11/100) пациентов, получавших препарат Авастин, по сравнению с 5.8% (6/104) в контрольной группе химиотерапии. В неконтролируемом клиническом исследовании AVF3708g у пациентов с рецидивом глиобластомы явления артериальной тромбоэмболии были зарегистрированы у 6.3% (5/79) пациентов, получавших препарат Авастин в комбинации с иринотеканом, по сравнению с 4.8% (4/84) пациентов, получавших только препарат Авастин.

- **Венозная тромбоэмболия (см. раздел 4.4)**

В клинических исследованиях по любым показаниям общая частота возникновения венозной тромбоэмболии варьировала от 2.8 до 17.3% у пациентов, получавших препарат Авастин, по сравнению с 3.2–15.6% в контрольных группах химиотерапии. Явления венозной тромбоэмболии включают тромбоз глубоких вен и ТЭЛА.

Явления венозной тромбоэмболии 3–5 степени тяжести отмечались у 7.8% пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией, по сравнению с 4.9% пациентов, получавших только химиотерапию. У пациентов, перенесших явление венозной тромбоэмболии и получающих терапию препаратом Авастин и химиотерапию, имеется повышенный риск рецидива венозной тромбоэмболии по сравнению с получением только химиотерапии.

По данным клинического исследования у пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РШМ (исследование GOG-0240), явления венозной тромбоэмболии 3–5 степени тяжести наблюдались у 10.6% пациентов, получавших химиотерапию и бевацизумаб, по сравнению с 5.4% пациентов, получавших только химиотерапию.

В клиническом исследовании BO21990 явления венозной тромбоэмболии 3–5 степени тяжести наблюдались у 7.6% пациентов с впервые диагностированной глиобластомой, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией, по сравнению с 8.0% пациентов, получавших химиотерапию и лучевую терапию.

ЗСН

В клинических исследованиях препарата Авастин ЗСН возникала при применении препарата Авастин по всем изученным на сегодняшний день онкологическим показаниям, но в основном при метастатическом РМЖ. В пяти исследованиях фазы III (AVF2119g, E2100, BO17708, AVF3694g и AVF3693g) у пациентов с метастатическим РМЖ явления ЗСН 3 степени и выше отмечалась у 3.5% пациентов, получавших препарат Авастин в комбинации с химиотерапией, по сравнению с 0.9% в контрольных группах. У пациентов в исследовании AVF3694g, получавших антрациклины одновременно с бевацизумабом, частота явлений ЗСН 3 степени тяжести и выше в соответствующих группах бевацизумаба и контрольных группах была аналогична частоте в других исследованиях у пациентов с метастатическим РМЖ: 2.9% в группе, получавшей антрациклин + бевацизумаб, и 0% в группе, получавшей антрациклин + плацебо. Кроме того, в исследовании AVF3694g частота новых случаев ЗСН всех степеней тяжести была сопоставимой в группах, получавших антрациклин + препарат Авастин (6.2%) и антрациклин + плацебо (6.0%).

У большинства пациентов в рамках исследований при метастатическом РМЖ наблюдалось улучшение симптомов и/или фракции выброса левого желудочка при соответствующем лечении.

В большинстве клинических исследований препарата Авастин пациенты с ЗСН класса II–IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) в анамнезе не участвовали, поэтому данные о риске развития ЗСН в данной популяции отсутствуют.

Применение антрациклинов и/или предшествующая лучевая терапия на область грудной клетки в анамнезе могут являться возможными факторами риска развития ЗСН (см. раздел 4.4).

В клиническом исследовании у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой при терапии бевацизумабом и доксорубицином в кумулятивной дозе более 300 мг/м² наблюдалось повышение частоты возникновения ЗСН. В этом клиническом исследовании фазы III сравнивали лечение по схеме ритуксимаб/ циклофосфамид/ доксорубицин/ винкристин/ преднизон (R-СНОР) плюс бевацизумаб с R-СНОР без бевацизумаба. Частота возникновения ЗСН в обеих группах была выше той, которая ранее отмечалась при терапии доксорубицином. Частота ЗСН была выше в группе R-СНОР + бевацизумаб.

Заживление ран (см. раздел 4.4)

Поскольку препарат Авастин может отрицательно влиять на заживление ран, пациентов, перенесших обширное хирургическое вмешательство в течение последних 28 дней до начала терапии препаратом Авастин, не включали в клинические исследования фазы III.

В клинических исследованиях у пациентов с метастатическим КРР, перенесших обширное хирургическое вмешательство в период 28–60 дней до начала терапии препаратом Авастин, не отмечалось повышенного риска послеоперационных кровотечений или осложнений заживления ран. Повышение частоты возникновения послеоперационных кровотечений или осложнений заживления ран в течение 60 дней после обширного хирургического вмешательства отмечалось у пациентов во время операции на фоне применения препарата Авастин. Частота варьировала от 10% (4/40) до 20% (3/15).

Во время терапии препаратом Авастин зарегистрированы случаи серьезных осложнений заживления ран, некоторые из которых привели к летальному исходу (см. раздел 4.4).

В исследованиях местно-рецидивирующего и метастатического РМЖ отмечались осложнения заживления ран 3–5 степени у 1.1% пациентов, получавших препарат Авастин, по сравнению с 0.9% пациентов в контрольных группах.

В исследовании у пациентов с рецидивом глиобластомы (исследование AVF3708g) частота послеоперационных осложнений заживления ран (включая расхождение краев раны в месте

краниотомии и истечение спинномозговой жидкости) составила 3.6% при монотерапии препаратом Авастин и 1.3% при терапии препаратом Авастин в комбинации с иринотеканом.

У пациентов с впервые диагностированной глиобластомой (исследование BO21990) частота послеоперационных осложнений заживления ран 3–5 степени тяжести (включая осложнения после краниотомии) составила 3.3% при лечении препаратом Авастин в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией по сравнению с 1.6% при лечении только химиотерапией и лучевой терапией.

Протеинурия (см. раздел 4.4)

В клинических исследованиях протеинурия наблюдалась у 0.7–54.7% пациентов, получавших препарат Авастин. По степени тяжести протеинурия варьировала от транзиторного бессимптомного выявления следов белка в моче до нефротического синдрома. Протеинурия 3 степени тяжести зарегистрирована у 8.1% пациентов, протеинурия 4 степени тяжести (нефротический синдром) – у 1.4% пациентов.

Риск развития протеинурии может быть повышен у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе. Имеются данные о том, что протеинурия 1 степени может зависеть от дозы препарата Авастин. Перед началом терапии препаратом Авастин рекомендуется провести анализ на наличие протеинурии. В большинстве клинических исследований при протеинурии ≥ 2 г в сутки терапия препаратом Авастин временно приостанавливалась до снижения протеинурии < 2 г в сутки.

Реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции (включая анафилактический шок), инфузионные реакции (см. раздел 4.4)

В некоторых клинических исследованиях отмечалось более частое развитие анафилактических реакций и реакций анафилактоидного типа у пациентов, получавших препарат Авастин в комбинации с химиотерапией, по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. В некоторых клинических исследованиях препарата Авастин такие реакции наблюдались часто (у 5% пациентов, получавших бевацизумаб).

Недостаточность функции яичников/ фертильность (см. разделы 4.4. и 4.6)

Оценивали частоту возникновения недостаточности функции яичников, определяемой как аменорея продолжительностью 3 мес. и более (концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ≥ 30 мМЕ/мл при отрицательном тесте на беременность с определением бета хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) в сыворотке). У пациенток, получавших бевацизумаб, чаще отмечались новые случаи недостаточности функции яичников. У большинства женщин функция яичников восстановилась после прекращения применения бевацизумаба. Долгосрочное влияние терапии бевацизумабом на фертильность неизвестно.

Инфекции (см. раздел 4.4)

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, многоцентровом клиническом исследовании фазы III по изучению применения препарата Авастин в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией для лечения пациентов со впервые диагностированной глиобластомой BO21990 частота инфекций всех степеней тяжести и инфекций 3–5 степени тяжести составила 54.4% и 12.8% в группе бевацизумаб плюс химиотерапия и лучевая терапия по сравнению с 39.1% и 7.8% в группе химиотерапия плюс лучевая терапия, соответственно.

Пациенты пожилого возраста

В рандомизированных клинических исследованиях возраст > 65 лет был связан с повышенным риском возникновения артериальной тромбоэмболии (включая острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда) по сравнению с пациентами ≤ 65 лет, получавшими препарат Авастин (см. раздел 4.4). Другие реакции,

которые отмечались с более высокой частотой у пациентов старше 65 лет по сравнению с пациентами ≤65 лет, представляли собой лейкопению 3–4 степени тяжести, тромбоцитопению, нейтропению (всех степеней тяжести), диарею, тошноту, головную боль и повышенную утомляемость.

По данным клинического исследования при метастатическим КРР (исследование AVF2107) повышения частоты развития других нежелательных реакций, связанных с применением препарата Авастин (перфорации ЖКТ, осложнения заживления ран, ЗСН и кровотечения), у пациентов пожилого возраста (>65 лет) по сравнению с пациентами ≤65 лет не отмечено.

Нарушения со стороны лабораторных показателей

Применение препарата Авастин может вызывать снижение числа нейтрофилов, снижение числа лейкоцитов и появление белка в моче.

В ходе клинических исследований у пациентов, получавших препарат Авастин, отмечались следующие нарушения со стороны лабораторных показателей 3 и 4 степени тяжести, частота которых была выше ($\geq 2\%$) по сравнению с пациентами контрольной группы: гипергликемия, снижение уровня гемоглобина, гипокалиемия, гипонатриемия, снижение числа лейкоцитов в крови, повышение протромбинового времени, международного нормализованного отношения.

По данным клинических исследований при применении препарата Авастин отмечалось транзиторное повышение концентрации сывороточного креатинина (в 1.5–1.9 раз выше в сравнении с исходной концентрацией) с или без протеинурии. Наблюдаемое повышение концентрации сывороточного креатинина не сопровождалось более высокой частотой клинических проявлений нарушения функции почек у пациентов, получавших лечение препаратом Авастин.

Пострегистрационное применение

Нарушения со стороны органа зрения (при незарегистрированном интравитреальном введении)

- Инфекционный эндофтальмит (частота неизвестна; некоторые случаи приводили к стойкой слепоте; в одном случае сообщалось об экстраокулярном распространении инфекции, которая привела к менингоэнцефалиту).
- Внутриглазное воспаление (некоторые случаи приводят к стойкой слепоте, включая группу серьезных воспалений, приводящих к слепоте после приготовления противоопухолевого химиотерапевтического препарата, предназначенного для в/в введения), например, стерильный эндофтальмит, увеит и витреит; отслойка сетчатки (частота неизвестна).
- Разрыв пигментного эпителия сетчатки (частота неизвестна).
- Повышенное внутриглазное давление (частота неизвестна).
- Внутриглазное кровоизлияние, а именно кровоизлияние в стекловидное тело или сетчатку (частота неизвестна).
- Конъюнктивальное кровоизлияние (частота неизвестна).

В исследовании наблюдательных баз данных, сравнивающим незарегистрированное интравитреальное введение препарата Авастин с утвержденной терапией у пациентов, получавших лечение по поводу влажной формы возрастной макулярной дегенерации, был выявлен повышенный риск внутриглазного воспаления при введении препарата Авастин (скорректированное отношение рисков (ОР): 1.82; 99%, доверительный интервал (ДИ): 1.20, 2.76) (частота 0.46 случаев на 100 пациентов в год; в сравнении с 0.26 случаев на 100 пациентов

в год), а также повышенный риск хирургического вмешательства по поводу катаракты (скорректированное ОР: 1.11; 99% ДИ: 1.01, 1.23) (частота 6.33 случаев на 100 пациентов в год; в сравнении с 5.64 случаев на 100 пациентов в год).

В результате применения различных и неутвержденных методов приготовления, хранения и обращения с препаратом Авастин были зарегистрированы серьезные нежелательные реакции со стороны органа зрения (включая инфекционный эндофтальмит и другие воспалительные заболевания глаз), возникшие у нескольких пациентов.

Системные нарушения (при незарегистрированном интравитреальном введении)

В исследовании наблюдательных баз данных, сравнивающем незарегистрированное интравитреальное введение препарата Авастин с утвержденной терапией у пациентов, получавших лечение по поводу влажной формы возрастной макулярной дегенерации, был выявлен повышенный риск геморрагического инсульта при введении препарата Авастин (скорректированное ОР: 1.57; 99% ДИ: 1.04, 2.37) (частота 0.41 случаев на 100 пациентов в год; в сравнении с 0.26 случаев на 100 пациентов в год), а также повышенный риск общей смертности (скорректированное ОР: 1.11; 99% ДИ: 1.01, 1.23) (частота 6.03 случаев на 100 пациентов в год; в сравнении с 5.51 случаев на 100 пациентов в год).

Второе наблюдательное исследование выявило аналогичные результаты в отношении общей смертности. Рандомизированное контролируемое клиническое исследование, сравнивающее незарегистрированное интравитреальное введение препарата Авастин с утвержденной терапией у пациентов, получавших лечение по поводу влажной формы возрастной макулярной дегенерации, выявило повышенный риск серьезных системных нежелательных явлений при применении препарата Авастин, большинство из которых приводили к госпитализации (скорректированный коэффициент риска 1.29; 95% ДИ: 1.01, 1.66) (частота 24.1%; в сравнении с 19.0%).

Дети

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

тел. +374 (10) 20 05 05; +374 (60) 83 00 73

e-mail: info@ampra.am

www.pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а
тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29
e-mail: rcpl@rceth.by
www.rceth.by

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета
медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики
Казахстан
010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелди Иманова, д. 13
тел. +7 (7172) 235 135
e-mail: farm@dari.kz
www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики
720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25
тел. 0 800 800 26 26 «горячая линия»; +996 (312) 21 92 89
e-mail: dlsmi@pharm.kg
www.pharm.kg

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
тел. 8 (800) 550 99 03
e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

При передозировке возможно усиление вышеперечисленных дозозависимых нежелательных реакций. Специфического антидота нет. Лечение симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы VEGF/VEGFR (фактор роста эндотелия сосудов).

Код АТХ: L01FG01

Механизм действия

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

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

Фармакодинамические эффекты

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

Клиническая эффективность и безопасность

Метастатический КРР

Безопасность и эффективность рекомендованной дозы препарата Авастин (5 мг/кг массы тела один раз в 2 недели) при метастатической карциноме толстой или прямой кишки изучали в трех рандомизированных клинических исследованиях с активным контрольным препаратом в комбинации с фторпиримидиновой химиотерапией в первой линии. Препарат Авастин комбинировали с двумя режимами химиотерапии:

- AVF2107g: еженедельный график применения иринотекана/ФУ болюсно/ЛВ (схема ИФЛ) в течение в общей сложности 4 недель каждого 6-недельного цикла.
- AVF0780g: в комбинации с ФУ болюсно/ЛВ в течение в общей сложности 6 недель каждого 8-недельного цикла (схема Розуэлла Парка).
- AVF2192g: в комбинации с ФУ болюсно/ЛВ в течение в общей сложности 6 недель каждого 8-недельного цикла (схема Розуэлла Парка) у пациентов, не являющихся подходящими кандидатами для получения терапии первой линии с применением иринотекана.

Было проведено три дополнительных исследования применения препарата Авастин у пациентов с метастатическим КРР: в качестве терапии первой линии (NO16966), в качестве терапии второй линии с отсутствием предшествующей терапии с применением препарата Авастин (E3200) и в качестве терапии второй линии с предшествующей терапией с применением препарата Авастин после прогрессирования заболевания на фоне терапии первой линии (ML18147). В рамках данных исследований препарат Авастин применяли в следующих режимах дозирования в комбинации с FOLFOX-4 (ФУ/ЛВ/оксалиплатин), XELOX (капецитабин/оксалиплатин) и фторпиримидином/иринотеканом и фторпиримидином/оксалиплатином:

- NO16966: препарат Авастин в дозе 7.5 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в комбинации с капецитабином внутрь и оксалиплатином в/в (XELOX) либо препарат Авастин в дозе 5 мг/кг один раз в 2 недели в комбинации с ЛВ плюс ФУ болюсно, затем инфузия ФУ с оксалиплатином в/в (FOLFOX-4).

- E3200: препарат Авастин в дозе 10 мг/кг массы тела один раз в 2 недели в комбинации с ЛВ и ФУ болюсно, затем инфузия ФУ с оксалиплатином в/в (FOLFOX-4) у пациентов, ранее не получавших препарат Авастин.
- ML18147: препарат Авастин в дозе 5.0 мг/кг массы тела один раз в 2 недели или препарат Авастин в дозе 7.5 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в комбинации с фторпиримидином/иринотеканом или фторпиримидином/оксалиплатином у пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после терапии первой линии с применением препарата Авастин. Схема терапии с применением иринотекана или оксалиплатина менялась в зависимости от терапии первой линии оксалиплатином или иринотеканом.

AVF2107g

Данное исследование представляло собой рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование фазы III с активным контрольным препаратом по оценке применения препарата Авастин в комбинации с ИФЛ в качестве терапии первой линии при метастатической карциноме толстой или прямой кишки. 813 пациентов были рандомизированы в группу ИФЛ + плацебо (группа 1) или препарата Авастин (в дозе 5 мг/кг один раз в 2 недели, группа 2). Третья группа, состоявшая из 110 пациентов, получала ФУ/ЛВ болюсно + Авастин (группа 3). Включение участников в группу 3 было прекращено, как было предварительно указано, после того как безопасность применения препарата Авастин в комбинации со схемой ИФЛ была установлена и признана приемлемой.

Первичным показателем эффективности в исследовании была ОВ. Добавление препарата Авастин к ИФЛ привело к статистически значимому увеличению ОВ, ВБП и частоты общего ответа (подробная информация представлена в таблице 1). Клиническая польза применения препарата Авастин, оцениваемая по ОВ, отмечалась во всех заранее определенных подгруппах пациентов, включая разделение по возрасту, полу, общему состоянию, локализации первичной опухоли, числу пораженных органов и продолжительности метастатического заболевания.

Таблица 1. Результаты оценки эффективности в исследовании AVF2107g

	<u>AVF2107g</u>	
	Группа 1 ИФЛ + плацебо	Группа 2 ИФЛ + Авастин ^a
Число пациентов	411	402
<u>ОВ</u>		
Медиана (месяцы)	15.6	20.3
95% доверительный интервал	14.29–16.99	18.46–24.18
Отношение рисков (ОР) ^b	0.660 (значение p = 0.00004)	
<u>Вторичная конечная точка: ВБП</u>		
Медиана (месяцы)	6.2	10.6

ОР	0.54 (значение <0.00001)	
Частота общего ответа	34.8%	44.8%
	(значение p = 0.0036)	

^a 5 мг/кг один раз в 2 недели

^b Относительно контрольной группы

У 110 пациентов, рандомизированных в группу 3 (ФУ/ЛВ + Авастин), перед прекращением набора участников в данную группу, медиана ОВ составляла 18.3 месяца, а медиана ВБП – 8.8 месяца.

AVF2192g

Данное исследование представляло собой рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование фазы II с активным контрольным препаратом, в котором изучали применение препарата Авастин в комбинации с ФУ/ЛВ в качестве терапии первой линии при метастатическом КРР у пациентов, не являющихся подходящими кандидатами для получения терапии первой линии с применением иринотекана. 105 пациентов были рандомизированы в группу ФУ/ЛВ + плацебо, и 104 пациента – в группу ФУ/ЛВ + Авастин (в дозе 5 мг/кг один раз в 2 недели). Все виды терапии проводили до прогрессирования заболевания.

Добавление препарата Авастин в дозе 5 мг/кг один раз в 2 недели к ФУ/ЛВ привело к повышению частоты объективного ответа (ЧОО), значительному увеличению срока ВБП и тенденции к большей выживаемости по сравнению с применением только химиотерапии ФУ/ЛВ.

NO16966

Данное исследование представляло собой рандомизированное двойное слепое (в отношении бевацизумаба) клиническое исследование фазы III, в котором изучали применение препарата Авастин в дозе 7.5 мг/кг в комбинации с капецитабином для приема внутрь и оксалиплатином для в/в введения (XELOX) в соответствии с 3-недельным графиком; либо препарата Авастин в дозе 5 мг/кг в комбинации с ЛВ и ФУ болюсно, затем ФУ инфузионно с оксалиплатином в/в (FOLFOX-4) в соответствии с 2-недельным графиком. Исследование состояло из двух частей: в начальной части (части I), проводившейся в открытом режиме, пациенты были рандомизированы в две разные группы терапии (XELOX и FOLFOX-4), в последующей (части II) 2 x 2 факторной части пациенты были рандомизированы в четыре группы терапии (XELOX + плацебо, FOLFOX-4 + плацебо, XELOX + Авастин, FOLFOX-4 + Авастин). В части II исследования в отношении препарата Авастин соблюдали двойной слепой режим.

Примерно 350 пациентов были рандомизированы в каждую из 4 групп в части II исследования.

Таблица 2. Схемы лечения в исследовании N016966 (метастатический КРР)

	Терапия	Начальная доза	График
FOLFOX-4 или FOLFOX-4 + Авастин	Оксалиплатин	85 мг/м ² в/в 2 ч	Оксалиплатин в 1-й день ЛВ в 1-й и 2-й день ФУ в/в болюсно/инфузионно, каждый в 1-й и 2-й дни
	ЛВ	200 мг/м ² в/в 2 ч	
	ФУ	400 мг/м ² в/в болюсно, 600 мг/м ² в/в 22 ч	

	Плацебо или Авастин	5 мг/кг в/в 30–90 мин	1-й день, до FOLFOX-4, один раз в 2 недели
XELOX или XELOX Авастин	Оксалиплатин	130 мг/м ² в/в 2 ч	Оксалиплатин в 1-й день
	Капецитабин	1000 мг/м ² внутрь 2 р/сутки	Капецитабин внутрь 2 р/сутки в течение 2 недель (затем 1 неделя без лечения)
	Плацебо или Авастин	7.5 мг/кг в/в 30–90 мин	1-й день, до XELOX-4, один раз в 3 недели
ФУ: в/в болюсная инъекция непосредственно после ЛВ			

Первичным показателем эффективности в исследовании была продолжительность ВБП. В данном исследовании было две первичные цели: показать, что XELOX был не менее эффективен, чем FOLFOX-4, и продемонстрировать, что препарат Авастин в комбинации с химиотерапией FOLFOX-4 или XELOX превосходил применение одной только химиотерапии. Были достигнуты обе комбинированные первичные цели:

- 1) Не меньшая эффективность в группах применения XELOX по сравнению с группами применения FOLFOX-4 при общем сравнении была показана с точки зрения ВБП и ОВ в соответствующей критериям популяции в соответствии с протоколом.
- 2) Превосходство в группах применения препарата Авастин над группами применения одной только химиотерапии при общем сравнении было показано с точки зрения ВБП в популяции рандомизированных пациентов, которые получили как минимум одну дозу (ITT) (таблица 3).

Вторичные анализы ВБП, основанные на оценке Независимого наблюдательного комитета (ННК) и оценке ответа на лечение, подтвердили значительно большую клиническую пользу для пациентов, получавших препарат Авастин (анализы по подгруппам приведены в таблице 3), что согласуется со статистически значимой пользой, наблюдавшейся в ходе анализа объединенных данных.

Таблица 3. Ключевые результаты оценки в анализе более высокой эффективности (ITT популяция, исследование NO16966)

Конечная точка (месяцы)	FOLFOX-4 или XELOX + плацебо (n = 701)	FOLFOX-4 или XELOX + бевацизумаб (n = 699)	Значение p
Первичная конечная точка			
Медиана ВБП**	8.0	9.4	0.0023
ОР (97.5% ДИ) ^a	0.83 (0.72–0.95)		
Вторичные конечные точки			
Медиана ВБП (во время лечения)**	7.9	10.4	<0.0001

ОР (97.5% ДИ)	0.63 (0.52–0.75)		
Медиана ВВП (по оценке ННК)**	8.5	11.0	<0.0001
ОР (97.5% ДИ)	0.70 (0.58–0.83)		
Частота общего ответа (оценка исследователя)**	49.2%,	46.5%	
Частота общего ответа (по оценке ННК)**	37.5%	37.5%	
Медиана ОВ*	19.9	21.2	0.0769
ОР (97.5% ДИ)	0.89 (0.76–1.03)		

*Анализ ОВ на дату окончания сбора клинических данных 31 января 2007 г.

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

^a относительно контрольной группы

ECOG E3200

Данное исследование представляло собой рандомизированное, открытое исследование фазы III с активным контрольным препаратом, в котором изучали применение препарата Авастин в дозе 10 мг/кг в комбинации с ЛВ и ФУ болюсно, затем ФУ инфузионно с оксалиплатином в/в (FOLFOX-4) в рамках 2-недельного графика лечения пациентов с распространенным КРР, ранее получавших терапию (вторая линия). В группах химиотерапии по схеме FOLFOX-4 применяли те же дозы и график, что показаны в таблице 2 для исследования NO16966.

Первичным показателем эффективности в исследовании являлась ОВ, определяемая как время от рандомизации до смерти по любой причине. Было рандомизировано 829 пациентов (292 в группу FOLFOX-4, 293 в группу Авастин + FOLFOX-4 и 244 в группу монотерапии препаратом Авастин). Добавление препарата Авастин к FOLFOX-4 привело к статистически значимому продлению выживаемости. Также отмечалось статистически значимое увеличение ВВП и ЧОО (см. таблицу 4).

Таблица 4. Результаты оценки эффективности в исследовании E3200

	<u>E3200</u>	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4+Авастин ^a
Число пациентов	292	293
<u>ОВ</u>		
Медиана (месяцы)	10.8	13.0
95% доверительный интервал	10.12–11.86	12.09–14.03
OR ^b	0.751 (значение p = 0.0012)	
<u>ВВП</u>		
Медиана (месяцы)	4.5	7.5

ОР	(последовательность 0018) 0.518 (значение p < 0.0001)	
<u>ЧОО</u>		
Частота	8.6%	22.2%
	(значение p <0.0001)	

^a 10 мг/кг один раз в 2 недели

^b Относительно контрольной группы

Значимые различия в продолжительности ОБ у пациентов, получавших монотерапию препаратом Авастин, и пациентов, получавших FOLFOX-4, отсутствовали. ВБП и ЧОО были меньше при монотерапии препаратом Авастин по сравнению с группой FOLFOX-4.

ML18147

Данное исследование представляло собой рандомизированное, контролируемое, открытое исследование фазы III по изучению применения препарата Авастин в дозе 5.0 мг/кг один раз в 2 недели или 7.5 мг/кг один раз в 3 недели в комбинации с химиотерапией на основе фторпиримидина в сравнении с только химиотерапией на основе фторпиримидина у пациентов с метастатическим КРР после прогрессирования заболевания на фоне терапии первой линии по схеме, содержащей препарат Авастин.

Пациенты с гистологически подтвержденным метастатическим КРР и прогрессированием заболевания были рандомизированы в соотношении 1:1 в течение 3 месяцев после окончания терапии первой линии с применением препарата Авастин для получения химиотерапии на основе фторпиримидина/ оксалиплатина или фторпиримидина/ иринотекана (переход между режимами химиотерапии в зависимости от первой линии химиотерапии) с препаратом Авастин или без него. Лечение проводили до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности. Первичным критерием оценки исходов являлась ОБ, определяемая как время от рандомизации до смерти по любой причине.

В общей сложности было рандомизировано 820 пациентов. Добавление препарата Авастин к химиотерапии на основе фторпиримидина приводило к статистически значимому увеличению выживаемости у пациентов с метастатическим КРР, у которых имело место прогрессирование заболевания на фоне терапии первой линии по схеме, содержащей препарат Авастин (ITT = 819) (см. таблицу 5).

Таблица 5. Результаты оценки эффективности в исследовании ML18147

	<u>ML18147</u>	
	Химиотерапия на основе фторпиримидина/ иринотекана или фторпиримидина/ оксалиплатина	Химиотерапия на основе фторпиримидина/ иринотекана или фторпиримидина/ + Авастин ^a
Число пациентов	410	409
<u>ОБ</u>		
Медиана (месяцы)	9.8	11.2

95% доверительный интервал	9-11 10-12	
ОР	0.81 (значение p = 0.0062)	
<u>ВБП</u>		
Медиана (месяцы)	4.1	5.7
ОР	0.68 (значение p <0.0001)	
<u>ЧОО</u>		
Частота	3.9%	5.4%
	(значение p = 0.3113)	

^a 2.5 мг/кг в неделю

Также отмечалось статистически значимое увеличение ВБП. ЧОО была низкой в обеих группах лечения и не имела статистической значимости.

Адъювантная химиотерапия при раке толстой кишки

BO17920

Данное исследование представляло собой рандомизированное открытое исследование фазы III с 3-мя группами по оценке эффективности и безопасности применения препарата Авастин в дозе, эквивалентной 2.5 мг/кг/неделю либо по 2-недельному графику в комбинации с FOLFOX-4, либо по 3-недельному графику в комбинации с XELOX в сравнении с монотерапией FOLFOX-4 в качестве адъювантной химиотерапии, с участием 3451 пациента группы высокого риска с карциномой толстой кишки II и III стадии.

В обеих группах пациентов, получавших препарат Авастин, наблюдали большее число рецидивов и летальных исходов в связи с прогрессированием заболевания по сравнению с контрольной группой. Первичная цель, состоявшая в увеличении выживаемости без признаков заболевания (ВБПЗ) у пациентов с раком толстой кишки III стадии ($n = 2867$) за счет добавления препарата Авастин к какой-либо схеме химиотерапии не была достигнута. ОР для ВБПЗ составляли 1.17 (95% ДИ: 0.98–1.39) в группе FOLFOX-4 + Авастин и 1.07 (95% ДИ: 0.90–1.28) в группе XELOX + Авастин.

Местно-рецидивирующий или метастатический РМЖ

ECOG E2100

Исследование E2100 представляло собой открытое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование с активным контрольным препаратом по оценке применения препарата Авастин в комбинации с паклитакселом при местно-рецидивирующем или метастатическом РМЖ у пациентов, ранее не получавших химиотерапию по поводу местно-рецидивирующего и метастатического заболевания. Допускалась предшествующая гормональная терапия для лечения метастатического заболевания. Адъювантная терапия таксаном допускалась только в случае, если она была завершена по меньшей мере за 12 месяцев до включения в исследование.

Пациенты были рандомизированы в группу монотерапии паклитакселом (90 мг/м² в/в в течение 1 часа один раз в неделю в течение трех из четырех недель) либо в комбинации с

препаратом Авастин (10 мг/кг в/в инфузия один раз в 2 недели). Пациенты должны были продолжать получать исследуемую терапию до прогрессирования заболевания. В тех случаях, когда пациенты преждевременно прекращали химиотерапию, они продолжали получать препарат Авастин в качестве монотерапии вплоть до начала прогрессирования заболевания. Первичной конечной точкой являлась ВБП согласно оценке исследователя. Кроме того, был проведен независимый обзор первичной конечной точки.

Из 722 пациентов, включенных в исследование, у большинства (90%) имелось HER2-отрицательное заболевание. У небольшого числа пациентов статус рецептора HER-2 был либо неизвестный (8%), либо положительный (2%). Пациенты с HER2-положительным заболеванием либо получали предшествующую терапию с применением трастузумаба, либо были признаны неподходящими кандидатами для терапии трастузумабом. Большинство (65%) пациентов получали адъювантную химиотерапию, в том числе, 19% пациентов, ранее получавших лечение таксанами и 49%, ранее получавших антрациклины. Характеристики пациентов в группах лечения были сходными.

Результаты данного исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6. Результаты оценки эффективности в исследовании E2100: пациенты, отвечающие критериям включения

ВБП					
		Оценка исследователя*		Оценка независимого экспертного учреждения (НЭУ)	
		Паклитаксел (n = 354)	Паклитаксел/ Авастин (n = 368)	Паклитаксел (n = 354)	Паклитаксел/ Авастин (n = 368)
Медиана	ВБП	5.8	11.4	5.8	11.3
(месяцы)					
ОР		0.421		0.483	
(95% ДИ)		(0.343; 0.516)		(0.385; 0.607)	
значение p		<0.0001		<0.0001	
Частота ответа (у пациентов с поддающимся оценке заболеванием)					
		Оценка исследователя		Оценка НЭУ	
		Паклитаксел (n = 273)	Паклитаксел/ Авастин (n = 252)	Паклитаксел (n = 243)	Паклитаксел/ Авастин (n = 229)
% пациентов, у которых достигнут объективный ответ	был	23.4	48.0	22.2	49.8
значение p		<0.0001		<0.0001	

* первичный анализ

<u>ОВ</u>			
		Паклитаксел (n = 354)	Паклитаксел/Авастин (n = 368)
Медиана	ОВ	24.8	26.5
(месяцы)			
ОР		0.869	
(95% ДИ)		(0.722; 1.046)	
значение p		0.1374	

AVF3694g

Исследование AVF3694g представляло собой многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы III по изучению эффективности и безопасности применения препарата Авастин в комбинации с химиотерапией по сравнению с химиотерапией плюс плацебо в качестве терапии первой линии у пациентов с HER2-отрицательным метастатическим или местно-рецидивирующим РМЖ.

Химиотерапию выбирали на усмотрение исследователя перед рандомизацией в соотношении 2:1; пациенты получали либо химиотерапию в комбинации с препаратом Авастин, либо химиотерапию + плацебо. Варианты химиотерапии включали таксан (связанный с белком паклитаксел, доцетаксел) и антрациклиновые препараты (доксорубицин/циклофосфамид, эпирубицин/циклофосфамид, 5-фторурацил/ доксорубицин/циклофосфамид, 5-фторурацил/эпирубицин/циклофосфамид) или капецитабин, вводимые один раз в 3 недели. Препарат Авастин или плацебо вводили в дозе 15 мг/кг один раз в 3 недели.

Данное исследование включало в себя слепую фазу лечения, опциональную открытую фазу после начала прогрессирования заболевания и фазу последующего наблюдения за выживаемостью. Во время фазы слепого лечения пациенты получали химиотерапию и исследуемый препарат (Авастин или плацебо) каждые 3 недели до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или смерти.

После документального подтверждения прогрессирования заболевания пациенты, участвовавшие в опциональной открытой фазе исследования, могли получать открытую терапию с применением препарата Авастин в комбинации с широким спектром препаратов терапии второй линии. Доля пациентов в каждой группе, которые открыто получали препарат Авастин, составляла: группа таксан/антрациклин + плацебо: 43.0%, таксан/антрациклин + Авастин: 29.6% и капецитабин + плацебо: 51.9%, капецитабин + Авастин: 34.7%.

Данные по пациентам анализировали в двух когортах в зависимости от получаемого лечения следующим образом:

- Пациенты, получавшие таксан/антрациклин + Авастин/плацебо (таксан/антрациклин + Авастин/плацебо) – когорта 1
- Пациенты, получавшие капецитабин + Авастин/плацебо (капецитабин + Авастин/плацебо) – когорта 2

Первичной конечной точкой была ВБП, основанная на оценке исследователя, у: 1) пациентов, получавших терапию с применением либо таксана, либо антрациклина (когорта 1); и 2) пациентов, получавших терапию с применением капецитабина (когорта 2). Каждая когорта имела независимую мощность. Кроме того, был также проведен независимый обзор первичной конечной точки.

Результаты данного исследования из анализов ВБП и частоты ответа, определенных итоговым протоколом, представлены в таблице 7 (когорта 1) и таблице 8 (когорта 2). Для обеих когорт также представлены результаты поискового анализа ОВ, включавшего дополнительные 7 месяцев последующего наблюдения. На этот момент приблизительно 45% пациентов во всех группах лечения умерли.

Таблица 7. Результаты оценки эффективности в исследовании AVF3694g: когорта 1 – таксан/антрациклин и Авастин/плацебо (таксан/антрациклин + Авастин/плацебо)

ВБП*				
	Оценка исследователя		Оценка ННК	
	Таксан/Антрац иклин + Плацебо (n = 207)	Таксан/Антрац иклин + Авастин (n = 415)	Таксан/Антрац иклин + Плацебо (n = 207)	Таксан/Антрац иклин + Авастин (n = 415)
Медиана ВБП (месяцы)	8.0	9.2	8.3	10.7
ОР по сравнению с группой плацебо (95% ДИ)	0.64 (0.52; 0.80)		0.77 (0.60; 0.99)	
значение p	<0.0001		0.040	
Частота ответа (у пациентов с поддающимся оценке заболеванием)*				
	Таксан/Антрациклин + плацебо (n = 177)		Таксан/Антрациклин + Авастин (n = 345)	
% пациентов, у которых был достигнут объективный ответ	37.9		51.3	
значение p	0.0054			
ОВ*				
Медиана ОВ (месяцы)	Н/Д**		27.5	
ОР (95% ДИ)	1.11 (0.86, 1.43)			
Значение p (поисковое)	0.44			

*Стратифицированный анализ включал все явления прогрессирования заболевания и летальных исходов, за исключением случаев, когда до подтвержденного прогрессирования была начата терапия, не указанная в протоколе (ТНП). Данные по таким пациентам были цензурированы при последней оценке опухоли перед началом ТНП.

** Не достигнуто

Таблица 8. Результаты оценки эффективности в исследовании AVF3694g: когорта 2 – капецитабин и Авастин/плацебо (капецитабин + Авастин/плацебо)

ВБП*				
	Оценка исследователя		Оценка ННК	
	Капецитабин + плацебо (n = 206)	Капецитабин + Авастин (n = 409)	Капецитабин + плацебо (n = 206)	Капецитабин + Авастин (n = 409)
Медиана ВБП (месяцы)	5.7	8.6	6.2	9.8
ОР по сравнению с группой плацебо (95% ДИ)	0.69 (0.56; 0.84)		0.68 (0.54; 0.86)	
значение p	0.0002		0.0011	
Частота ответа (у пациентов с поддающимся оценке заболеванием)*				
	Капецитабин + плацебо (n = 161)		Капецитабин + Авастин (n = 325)	
% пациентов, у которых был достигнут объективный ответ	23.6		35.4	
значение p	0.0097			
ОВ*				
Медиана ОВ (месяцы)	22.8		25.7	
ОР (95 % ДИ)	0.88 (0.69, 1.13)			
Значение p (поисковое)	0.33			

*Стратифицированный анализ включал все явления прогрессирования заболевания и летальных исходов, за исключением случаев, когда до подтвержденного прогрессирования была начата терапия, не указанная в протоколе (ТНП). Данные по таким пациентам были цензурированы при последней оценке опухоли перед началом ТНП.

Для обеих когорт был проведен нестратифицированный анализ ВБП (на основании оценки исследователя), в котором не проводилось цензурирование не указанной в протоколе терапии перед прогрессированием заболевания. Результаты данных анализов были очень схожими с результатами первичных анализов ВБП.

Распространенный, метастатический или рецидивирующий НМРЛ

Безопасность и эффективность применения препарата Авастин в качестве терапии первой линии у пациентов с НМРЛ, отличным от рака с преимущественно плоскоклеточной гистологией, изучали в дополнение к химиотерапии на основе препаратов платины в исследованиях E4599 и BO17704.

E4599

Исследование E4599 представляло собой открытое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование с активным контрольным препаратом по оценке применения препарата Авастин в качестве терапии первой линии у пациентов с местно-распространенным, метастатическим или рецидивирующим НМРЛ, кроме НМРЛ преимущественно плоскоклеточной гистологии.

Рандомизированные пациенты получали химиотерапию на основе препаратов платины (паклитаксел 200 мг/м² и карбоплатин, AUC = 6.0, в обоих случаях в виде в/в инфузии) (РС) в 1-й день каждого 3-недельного цикла до 6 циклов либо РС в комбинации с препаратом Авастин в дозе 15 мг/кг в виде в/в инфузии в 1-й день каждого 3-недельного цикла. После завершения шести циклов химиотерапии карбоплатином и паклитакселем либо при преждевременном прекращении химиотерапии, пациенты, получавшие препарат Авастин + карбоплатин и паклитаксел, продолжали получать препарат Авастин в качестве монотерапии один раз в 3 недели до прогрессирования заболевания. В две группы было рандомизировано 878 пациентов.

Во время исследования из пациентов, получавших исследуемое лечение, 32.2% (136/422) пациентов получали 7–12 доз препарата Авастин, а 21.1% (89/422) пациентов – 13 и более доз препарата Авастин.

Первичной конечной точкой была продолжительность выживаемости. Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9. Результаты оценки эффективности в исследовании E4599

	Группа 1	Группа 2
	Карбоплатин/ паклитаксел	Карбоплатин/паклитаксел + Авастин 15 мг/кг один раз в 3 недели
<u>Число пациентов</u>	444	434
<u>ОВ</u>		
Медиана (месяцы)	10.3	12.3
ОР		0.80 (p = 0.003) 95 % ДИ (0.69; 0.93)
<u>ВБП</u>		
Медиана (месяцы)	4.8	6.4
ОР		0.65 (p < 0.0001) 95 % ДИ (0.56; 0.76)
<u>Частота общего ответа</u>		
Частота (%)	12.9	29.0 (p < 0.0001)

Исследование BO17704 представляло собой рандомизированное, двойное слепое исследование фазы III по изучению применения препарата Авастин в дополнение к гемцитабину и цисплатину в сравнении с плацебо, цисплатином и гемцитабином у пациентов с местно-распространенным, метастатическим или рецидивирующим неплоскоклеточным НМРЛ, не получавших предшествующую химиотерапию. Первичной конечной точкой была ВБП, вторичные конечные точки исследования включали продолжительность ОВ.

Рандомизированные пациенты получали химиотерапию на основе препаратов платины, цисплатин 80 мг/м² в виде в/в инфузии в 1-й день и гемцитабин 1250 мг/м² в виде в/в инфузии в 1-й и 8-й дни каждого 3-недельного цикла до 6 циклов цисплатина и гемцитабина с плацебо либо цисплатина и гемцитабина с препаратом Авастин в дозе 7.5 или 15 мг/кг в виде в/в инфузии в 1-й день каждого 3-недельного цикла. В группах применения препарата Авастин пациенты могли получать монотерапию один раз в 3 недели до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Результаты исследования показывают, что 94% (277/296) пациентов, соответствующих критериям, продолжали получать монотерапию бевацизумабом в 7-м цикле. Большое число пациентов (примерно 62%) продолжали получать различные не предусмотренные протоколом противоопухолевые препараты, которые могли оказывать влияние на результаты анализа ОВ.

Результаты оценки эффективности представлены в таблице 10.

Таблица 10. Результаты оценки эффективности в исследовании BO17704

	Цисплатин/гемцитабин + плацебо	Цисплатин/гемцитабин + Авастин 7.5 мг/кг один раз в 3 недели	Цисплатин/гемцитабин + Авастин 15 мг/кг один раз в 3 недели
Число пациентов	347	345	351
<u>ВБП</u>			
Медиана (месяцы)	6.1	6.7 (p = 0.0026)	6.5 (p = 0.0301)
ОР		0.75 [0.62; 0.91]	0.82 [0.68; 0.98]
<u>Частота наилучшего общего ответа</u> ^a	20.1%	34.1% (p < 0.0001)	30.4% (p = 0.0023)

^a пациенты с поддающимся оценке заболеванием на исходном уровне

<u>ОВ</u>			
Медиана (месяцы)	13.1	13.6 (p = 0.4203)	13.4 (p = 0.7613)
ОР		0.93 [0.78; 1.11]	1.03 [0.86; 1.23]

JO25567

Исследование JO25567 представляло собой рандомизированное, открытое, многоцентровое исследование II фазы, проведенное в Японии для оценки эффективности и безопасности применения бевацизумаба в дополнение к эрлотинибу у пациентов с неплазмноклеточным НМРЛ с активирующими мутациями, обусловленными EGFR, которые не получали предшествующую системную терапию по поводу заболевания стадии IIIB/IV или рецидивирующего заболевания.

Первичной конечной точкой была ВБП на основании оценки ННК. Вторичные конечные точки включали ОВ, частоту ответа, частоту контроля заболевания, длительность ответа, безопасность и качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, на основе опросника FACT-L (Функциональная оценка противоопухолевой терапии у пациентов с раком легкого).

У каждого пациента перед скринингом определяли мутационный статус EGFR, и 154 пациента были рандомизированы либо в группу эрлотиниб + бевацизумаб [эрлотиниб 150 мг в сутки внутрь + бевацизумаб (15 мг/кг в/в один раз в 3 недели)], либо в группу монотерапии с применением эрлотиниба (150 мг в сутки внутрь) до прогрессирования заболевания (ПЗ) или развития неприемлемой токсичности. При отсутствии ПЗ прекращение применения одного компонента исследуемой терапии в группе эрлотиниб + бевацизумаб не приводило к прекращению терапии другим компонентом исследуемой терапии, как указано в протоколе исследования.

Результаты оценки эффективности в исследовании представлены в таблице 11.

Таблица 11. Результаты оценки эффективности в исследовании JO25567

	Эрлотиниб N = 77 [#]	Эрлотиниб + бевацизумаб N = 75 [#]
ВБП[^] (месяцы)		
Медиана	9.7	16.0
ОР (95% ДИ)	0.54 (0.36; 0.79)	
значение p	0.0015	
Частота общего ответа		
Частота	63.6%	69.3%
значение p	0.4951	
Длительность ответа (месяцы)		
Медиана	9.3	13.3
ОР (95% ДИ)	0.68 (0.43; 1.10)	
значение p	0.118	
Частота контроля заболевания		
Частота	88.3%	98.7%
значение p	0.0177	
ОВ[*] (месяцы)		

Медиана	Н/Д	Н/Д
ОР (95% ДИ)	1.04 (0.61–1.77)	
значение p	0.8926	

В общей сложности было рандомизировано 154 пациента. Однако двое рандомизированных пациентов выбыли из исследования до начала получения исследуемой терапии.

^ Слепой независимый обзор (первичный анализ, предусмотренный протоколом).

* Поисковый анализ; обновленный анализ ОВ на дату окончания сбора клинических данных ноябрь 2014 г., примерно 35% пациентов умерло, и ОВ была расценена как неустановленная.

ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков по результатам нестратифицированного анализа регрессии Кокса (Cox); НД – не достигнуто.

В открытом исследовании JO25567 качество жизни, обусловленное состоянием здоровья (HRQoL), оценивали с использованием общего балла по опроснику FACT-L и индекса исхода исследования (TOI), а также по симптомам рака легкого в соответствии с подшкалой симптомов рака легкого (LCS) опросника FACT-L. В течение периода без прогрессирования заболевания в обеих группах лечения средние исходные баллы по опроснику FACT-L сохранялись без изменений. Между двумя группами лечения клинически значимые различия с точки зрения HRQoL по FACT-L отсутствовали. Следует отметить, что пациенты в группе эрлотиниб + бевацизумаб получали лечение в течение более длительного времени, а также получали бевацизумаб в/в, в отличие от контрольной группы монотерапии с применением эрлотиниба внутрь.

Распространенный и/или метастатический ПКР

BO17705

Исследование BO17705 представляло собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование III фазы, проведенное с целью оценки эффективности и безопасности применения препарата Авастин в комбинации с ИФН альфа-2а (препарат Роферон) в сравнении с применением одного только ИФН альфа-2а в качестве терапии первой линии по поводу метастатического ПКР. У 649 рандомизированных пациентов (641 получали лечение) присутствовал светлоклеточный метастатический ПКР, показатель общего состояния по шкале Карновского (KPS) составлял $\geq 70\%$, отсутствовали метастазы в ЦНС и отмечали удовлетворительное функционирование органа. Пациенты получали ИФН альфа-2а (3 раза в неделю в рекомендованной дозе 9 мМЕ) в комбинации с препаратом Авастин (10 мг/кг один раз в 2 недели) или плацебо вплоть до начала прогрессирования заболевания. Пациенты были стратифицированы в зависимости от страны и показателя по шкале Мотцера, группы лечения были сбалансированными по прогностическим факторам.

Первичной конечной точкой являлась ОВ, вторичные конечные точки исследования включали ВБП. Добавление препарата Авастин к ИФН альфа-2а значительно увеличивало ВБП и ЧОО опухоли. Эти результаты были подтверждены данными независимого рентгенологического анализа. Однако увеличение первичной конечной точки ОВ на 2 месяца не было значимым (ОР = 0.91). Большое число пациентов (приблизительно 63% ИФН/плацебо; 55% Авастин/ИФН) получали различные неутонченные противоопухолевые препараты, не предусмотренные протоколом, в том числе антинеопластические препараты, которые могли повлиять на результаты анализа ОВ.

Результаты оценки эффективности представлены в таблице 12.

Таблица 12. Результаты оценки эффективности в исследовании BO17705

	<u>BO17705</u>
--	-----------------------

	ИФН + плацебо	ИФН + Авастин
Число пациентов	322	327
<u>ВБЦ</u>		
Медиана (месяцы)	5.4	10.2
ОР [95% ДИ]	0.63 [0.52; 0.75] (значение p < 0.0001)	
<u>ЧОО (%) у пациентов с поддающимся оценке заболеванием</u>		
N	289	306
Частота ответа	12.8 %	31.4 %
	(значение p <0.0001)	
<u>ОВ</u>		
Медиана (месяцы)	21.3	23.3
ОР [95% ДИ]	0.91 [0.76; 1.10] (значение p = 0.3360)	

Поисковая многомерная регрессионная модель Кокса с использованием пошагового исключения показала, что следующие исходные прогностические факторы были тесно связаны с выживаемостью независимо от лечения: пол, число лейкоцитов, тромбоцитов, снижение массы тела за 6 месяцев до начала исследования, число участков метастазирования, сумма наибольшего диаметра целевых поражений, показатель по шкале Мотцера. В результате поправки на данные исходные факторы ОР для препаратов составило 0.78 (95% ДИ [0.63; 0.96], $p = 0.0219$), что свидетельствует о снижении риска летального исхода на 22% у пациентов в группе Авастин + ИФН альфа-2а по сравнению с группой ИФН альфа-2а.

У 97 пациентов в группе ИФН альфа-2а и 131 пациента в группе препарата Авастин была снижена доза ИФН альфа-2а с 9 мМЕ до 6 либо 3 мМЕ 3 раза в неделю, как указано в протоколе. Снижение дозы ИФН альфа-2а, по-видимому, не оказывало влияния на эффективность комбинации Авастин + ИФН альфа-2а на основании частоты отсутствия событий для ВБП в динамике, как показано в анализе подгрупп. У 131 пациента в группе Авастин + ИФН альфа-2а, у которых была снижена и поддерживалась доза ИФН альфа-2а 6 или 3 мМЕ во время исследования имели частоту отсутствия событий ВБП через 6, 12 и 18 месяцев, составлявшую 73, 52 и 21%, соответственно, по сравнению с 61, 43 и 17% в общей популяции пациентов, получавших Авастин + ИФН альфа-2а.

AVF2938

Данное исследование представляло собой рандомизированное, двойное слепое, клиническое исследование II фазы, в котором изучали применение препарата Авастин в дозе 10 мг/кг по 2-недельной схеме по сравнению с той же дозой препарата Авастин в комбинации со 150 мг эрлотиниба один раз в сутки у пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР. В данное исследование были рандомизированы в общей сложности 104 пациента, 53 в группу препарата Авастин в дозе 10 мг/кг один раз в 2 недели + плацебо и 51 в группу препарата Авастин в дозе 10 мг/кг один раз в 2 недели + эрлотиниб в дозе 150 мг один раз в сутки. Анализ первичной конечной точки не выявил различий между группой Авастин + плацебо и группой Авастин +

эрлотиниб (медиана ВБП составляла 8.5 и 9.9 месяцев соответственно). У 7 пациентов в каждой группе был достигнут объективный ответ.

Злокачественная глиома (IV степени по классификации ВОЗ) – глиобластома

AVF3708g

Эффективность и безопасность препарата Авастин, применяемого для лечения пациентов с глиобластомой, изучали в рамках открытого, многоцентрового, рандомизированного, несравнительного исследования (AVF3708g).

Пациенты с глиобластомой при первом или втором рецидиве после предшествующей лучевой терапии (завершившие по меньшей мере за 8 недель до получения препарата Авастин) и применения темозоломида были рандомизированы (1:1) в группу препарата Авастин (10 мг/кг путем в/в инфузии один раз в 2 недели) или в группу Авастин + иринотекан (125 мг/м² в/в или 340 мг/м² в/в для пациентов, получающих ферментиндуцирующие противосудорожные препараты один раз в 2 недели) вплоть до начала прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Первичными конечными точками исследования являлись 6-месячная ВБП и частота ЧОО согласно оценке независимого экспертного учреждения (НЭУ). Другими показателями исхода были длительность ВБП, длительность ответа и ОВ.

Сводные результаты исследования представлены в таблице 13.

Таблица 13. Результаты оценки эффективности в исследовании AVF3708g

	Авастин		Авастин + иринотекан	
Число пациентов	85		82	
	Оценка исследовател я	НЭУ	Оценка исследовате ля	НЭУ
Первичные конечные точки				
6-месячная ВБП	43.6%	42.6%	57.9%	50.3%
95% ДИ (оценка исследователя)	(33.0, 54.3)	–	(46.6, 69.2)	–
97.5% ДИ (НЭУ)	–	(29.6, 55.5)	–	(36.8, 63.9)
ЧОО	41.2%	28.2%	51.2%	37.8%
95% ДИ (оценка исследователя)	(30.6, 52.3)	–	(39.9, 62.4)	–
97.5% ДИ (НЭУ)	–	(18.5, 40.3)	–	(26.5, 50.8)
Вторичные конечные точки				
ВБПЗ (месяцев)				
Медиана	4.2	4.2	6.8	5.6
(95% ДИ)	(3.0, 6.9)	(2.9, 5.8)	(5.0, 8.2)	(4.4, 6.2)
Длительность объективного ответа (месяцев)				
Медиана	8.1	5.6	8.3	4.3
(95% ДИ)				

	(5.5, *)	(3.0, 5.8)	(5.5, *)	(4.2, *)
ОВ (месяцев)				
Медиана	9.3		8.8	
(95% ДИ)	(8.2, *)		(7.8, *)	

ЧОО определяли с использованием модифицированного критерия Макдональда

* Верхняя граница доверительного интервала не поддавалась определению

В исследовании AVF3708g шестимесячная ВБП, основанная на оценках НЭУ, в обеих группах лечения была значительно выше ($p < 0.0001$) по сравнению с данными исторического контроля: 42.6% в группе препарата Авастин и 50.3% в группе Авастин + иринотекан (оценка исследователя: 43.6% в группе Авастин и 57.9% в группе Авастин + иринотекан). ЧОО в обеих группах лечения также была значительно выше ($p < 0.0001$) по сравнению с данными исторического контроля: 28.2% в группе препарата Авастин и 37.8% в группе Авастин + иринотекан (оценка исследователя: 41.2% в группе Авастин и 51.2% в группе Авастин + иринотекан).

У большинства пациентов, получавших стероиды на исходном уровне, включая пациентов, у которых был и у которых не был достигнут ответ на терапию, с течением времени было возможно уменьшить применение стероидов во время лечения бевацизумабом. Большинство пациентов, у которых был достигнут объективный ответ или более длительная ВБП (на 24-й неделе), в ходе терапии с применением исследуемого препарата смогли сохранить или улучшить свои нейрокогнитивные функции по сравнению с исходным уровнем. У большинства пациентов, оставшихся в исследовании, у которых на 24-й неделе не наблюдали прогрессирования заболевания, имели стабильный общесоматический статус по шкале Карновского (KPS).

ВО21990

В данном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, многоцентровом исследовании фазы III в 2-х группах изучали эффективность и безопасность применения препарата Авастин в комбинации с темозоломидом и лучевой терапией для лечения пациентов с впервые диагностированной глиобластомой.

Пациенты с впервые диагностированной глиобластомой были рандомизированы либо в группу препарата Авастин (10 мг/кг путем в/в инфузии один раз в 2 недели), либо плацебо совместно с 6-недельным курсом лучевой терапии (общая доза 60 Гр, вводимая фракциями по 2 Гр 5 дней в неделю) и темозоломидом (75 мг/м²/сутки).

Затем, после 4-недельного перерыва в лечении, вводили до 6 циклов темозоломида (150–200 мг/м²/сутки, в дни 1–5 каждого 4-недельного цикла) совместно с препаратом Авастин (10 мг/кг путем в/в инфузии один раз в 2 недели) или плацебо.

После лечения с применением комбинации препарата Авастин и темозоломида пациенты продолжали получать Авастин (15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели) или плацебо в качестве монотерапии до начала прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

В качестве комбинированных первичных конечных точек определяли ВБП – по оценке исследователя и ОВ. Исследование было разработано таким образом, чтобы достигалась его основная цель, если какая-либо из сопутствующих первичных конечных точек имела статистическую значимость. Вторичными конечными точками оценки эффективности были ВБП (согласно оценке НЭУ), 1-летняя и 2-летняя выживаемость и качество жизни, обусловленное состоянием здоровья (HRQoL).

Сводные результаты, полученные на момент проведения итогового анализа ВБП и ОВ в рамках исследования, представлены в таблице 14.

Таблица 14. Результаты оценки эффективности в исследовании BO21990

	Плацебо + лучевая терапия / темозоломид N = 463	Авастин + лучевая терапия / темозоломид N = 458
Первичные конечные точки		
ВБП (оценка исследователя) (медиана, рассчитанная по КМ – месяцы)	6.2	10.6
ОР (95% ДИ) ^a	0.64 (0.55; 0.74) (значение p ^b <0.0001)	
ОВ ^c (медиана, рассчитанная по КМ – месяцы)	16.7	16.8
ОР (95% ДИ) ^a	0.88 (0.76; 1.02) (значение p ^b = 0.0987)	
Вторичные конечные точки		
ВБП (НЭУ) (медиана, рассчитанная по КМ – месяцы)	4.3	8.4
ОР (95% ДИ) ^a	0.61 (0.53; 0.71) (значение p ^b <0.0001)	
Выживаемость – (рассчитанная по КМ)		
1-летняя ^{c,d}	66% (62; 71)	72% (68; 77)
	(значение p ^e = 0.049)	
2-летняя ^{c,d}	30% (26; 34)	34% (29; 38)
	(значение p ^e = 0.235)	
HRQoL – общее состояние здоровья (медиана, рассчитанная по КМ – месяцы) ^f – ПЗ включено в качестве явления	3.9	6.4
ОР (95% ДИ)	0.64 (0.56; 0.74)	

	(значение $p^b < 0.0001$)	
HRQoL – общее состояние здоровья (Расчетная медиана КМ – месяцы) ^f – ПЗ исключено в качестве явления	5.6	8.5
ОР (95% ДИ)	0.76 (0.63; 0.92) (значение p^b 0.0041)	
HRQoL – Общее состояние здоровья – Показатель ВБПЗ (оценка исследователя) стабильный или улучшенный по сравнению с исходным уровнем	67% пациентов стабильность / улучшение ^g медианная длительность: 4 месяца	77% пациентов стабильность / улучшение ^g медианная длительность: 8 месяцев

^a Эффект терапии: по сравнению с группой плацебо + ЛТ/Т: для показателей времени до наступления события оценочные значения были рассчитаны с использованием стратифицированной модели регрессии Кокса

^b Логранговое значение p (стратифицированное)

^c Итоговый анализ ОВ

^d КМ и 95 % ДИ

^e Значение p на основе Z-критерия

^f Время до наступления явного ухудшения по сравнению с исходным уровнем

^g В течение по меньшей мере одного визита.

КМ = метод Каплана-Мейера

В исследовании BO21990 было продемонстрировано статистически значимое (значение $p < 0.0001$) 36%-ное снижение риска прогрессирования заболевания или летального исхода (ВБП), основанное на оценке исследователя, в группе препарата Авастин в сравнении с группой плацебо. Результаты финального анализа ОВ не имели статистической значимости (ОР = 0.88, $p = 0.0987$).

Большинство летальных исходов было связано с прогрессированием заболевания. Летальные исходы по причинам, отличным от прогрессирования заболевания, были зарегистрированы у сопоставимой доли пациентов в каждой группе: 32 [7.1%] в группе плацебо + лучевая терапия + темозоломид (плацебо + ЛТ/Т) и 30 [6.5%] в группе бевацизумаб + лучевая терапия + темозоломид (бевацизумаб + ЛТ/Т). В группе препарата Авастин число летальных исходов, не связанных с прогрессированием, которые были зарегистрированы как нежелательные явления, приведшие к смерти, было больше, чем в группе плацебо (20 [4.3%] и 12 [2.7%] соответственно).

В целом результаты оценки качества жизни, обусловленного состоянием здоровья (HRQoL), и клинической пользы неизменно указывают на превосходство группы препарата Авастин.

По сравнению с контрольной группой у пациентов, получавших препарат Авастин, сохранялся показатель качества жизни (HRQoL) в период без прогрессирования заболевания (медиана ВБП: 10.6 месяцев) и наблюдался более длительный период до наступления явного ухудшения (определенный как время с момента рандомизации до ухудшения HRQoL, прогрессирования заболевания или летального исхода) общего состояния здоровья, физического функционирования и социального функционирования, оцененных с использованием опросника EORTC QLQ-C30, а также дефицита общения и нарушения координации движений, оцененных с использованием опросника EORTC QLQ-BN20.

В течение периода без прогрессирования заболевания пациенты сохраняли способность самостоятельного ухода за собой составлявшей, согласно оценке состояния по шкале Карновского, ≥ 70 .

Кроме того, у пациентов, получавших препарат Авастин, наблюдали снижение потребности в кортикостероидах.

Эпителиальный рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины

Терапия первой линии при раке яичника

Безопасность и эффективность применения препарата Авастин в качестве терапии первой линии у пациентов с эпителиальным раком яичника, маточной трубы или первичным раком брюшины были изучены в двух исследованиях фазы III (GOG-0218 и BO17707), в которых оценивали эффект добавления препарата Авастин к карбоплатину и паклитакселу по сравнению с применением только химиотерапии.

GOG-0218

Исследование GOG-0218 представляло собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы III с тремя группами по оценке влияния добавления препарата Авастин к зарегистрированной схеме химиотерапии (карбоплатин и паклитаксел) у пациентов с эпителиальным раком яичника, маточной трубы или первичным раком брюшины стадии III или IV с оптимальной и субоптимальной циторедукцией.

В общей сложности 1873 пациента были рандомизированы в равных пропорциях в следующие три группы:

- Группа CPP: плацебо в комбинации с карбоплатином (AUC 6) и паклитакселом (175 мг/м²) в течение 6 циклов, затем только плацебо в течение в общей сложности до 15 месяцев терапии.
- Группа CPB15: 5 циклов препарата Авастин (15 мг/кг один раз в 3 недели) в комбинации с карбоплатином (AUC 6) и паклитакселом (175 мг/м²) в течение 6 циклов (начало введения препарата Авастин – на 2-м цикле химиотерапии), затем только плацебо в течение в общей сложности до 15 месяцев терапии.
- Группа CPB15+: 5 циклов препарата Авастин (15 мг/кг один раз в 3 недели) в комбинации с карбоплатином (AUC 6) и паклитакселом (175 мг/м²) в течение 6 циклов (начало введения препарата Авастин – на 2-м цикле химиотерапии), затем продолжение терапии с применением препарата Авастин (15 мг/кг один раз в 3 недели) в качестве монотерапии в течение в общей сложности до 15 месяцев терапии.

Первичной конечной точкой являлась ВБП на основе оценки исследователя рентгенологических снимков. Кроме того, был проведен независимый обзор первичной конечной точки.

Результаты данного исследования обобщены в таблице 15.

Таблица 15. Результаты оценки эффективности в исследовании GOG-0218

ВБП						
	Оценка исследователя ¹			Оценка ННК		
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 1248) ²	CPB15 + (n = 1248) ²	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 1248) ²	CPB15+ (n = 1248) ²

Медиана ВБП (месяцы)	12.0	12.7	18.2	13.1	13.2	19.1
ОР (95% ДИ) ³		0.842 [0.714, 0.993]	0.644 [0.541, 0.766]		0.941 [0.779, 1.138]	0.630 (0.513, 0.773)
Значение p ⁴		0.0204 ⁵	<0.0001 ⁵		0.2663	< 0.0001
ЧОО⁶						
	<u>Оценка исследователя</u>			<u>Оценка ННК</u>		
	СРР (n = 396)	СРВ15 (n = 393)	СРВ15+ (n = 403)	СРР (n = 474)	СРВ15 (n = 460)	СРВ15+ (n = 499)
% пациентов, у которых был достигнут объективный ответ	63.4	66.2	66.0	68.8	75.4	77.4
Значение p ⁴		0.2341	0.2041		0.0106	0.0012
ОВ⁷						
	СРР (n = 625)		СРВ15 (n = 625) ²		СРВ15+ (n = 623) ²	
Медиана ОВ (месяцы)	40.6		38.8		43.8	
ОР(95% ДИ) ³			1.065 (0.908, 1.249)		0.879 (0.745, 1.038)	
Значение p ⁴			0.2197		0.0641	

¹ Первичный анализ ВБП

² Явления до цикла 7 в группах СРВ15 и СРВ15+ были объединены для анализа

³ Относительно контрольной группы; стратифицированное ОР

⁴ Значение p одностороннего логарифмического рангового критерия

⁵ Применима граница значения p, равная 0.0116.

⁶ Пациенты с поддающимся оценке заболеванием на исходном уровне

⁷ Итоговый анализ ОВ

В исследовании была достигнута основная цель увеличения ВБП. По сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию (карбоплатин и паклитаксел), у пациентов, которые в качестве терапии первой линии получали бевацизумаб в дозе 15 мг/кг один раз в 3 недели в комбинации с химиотерапией и продолжали получать монотерапию с применением бевацизумаба, наблюдалось клинически и статистически значимое увеличение ВБП.

Хотя у пациентов, которые получали бевацизумаб в качестве терапии первой линии в комбинации с химиотерапией и не продолжили получать монотерапию бевацизумабом, наблюдалось увеличение ВБП, данное улучшение не было ни клинически, ни статистически значимым по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию.

BO17707 (ICON7)

Исследование BO17707 представляло собой многоцентровое, рандомизированное, контролируемое, открытое исследование фазы III в двух группах, в котором сравнивали эффект от добавления препарата Авастин к карбоплатину и паклитакселу у пациентов с эпителиальным раком яичника, фаллопиевой трубы или первичным раком брюшины стадии I или IIА по классификации FIGO (степень 3 или только светлоклеточный гистологический тип), либо стадий IIВ–IV по классификации FIGO (все степени и все гистологические типы) после хирургического вмешательства, и у которых не планировалось дальнейшее хирургическое вмешательство до прогрессирования заболевания.

В общей сложности 1528 пациентов были рандомизированы в равной пропорции в следующие две группы:

- группа СР: карбоплатин (AUC 6) и паклитаксел (175 мг/м²) в течение 6 циклов
- группа СРВ7.5+: карбоплатин (AUC 6) и паклитаксел (175 мг/м²) в течение 6 циклов плюс Авастин (7.5 мг/кг один раз в 3 недели) в течение до 18 циклов.

Первичной конечной точкой являлась ВБП согласно оценке исследователя.

Результаты данного исследования обобщены в таблице 16.

Таблица 16. Результаты оценки эффективности в исследовании BO17707 (ICON7)

ВБП		
	СР (n = 764)	СРВ7.5+ (n = 764)
Медиана ВБП (месяцы)	16.0	18.3
ОР [95% ДИ]	0.79 [0.68; 0.91] (значение p = 0.0010)	
ЧОО ¹		
	СР (n = 277)	СРВ7.5+ (n = 272)
Частота ответа	41.9%	61.8%
	(Значение p <0.0001)	
ОВ ²		
	СР (n = 764)	СРВ7.5+ (n = 764)
Медиана (месяцы)	58.0	57.4
ОР [95% ДИ]	0.99 [0.85; 1.15]	

¹ У пациентов с поддающимся оценке заболеванием на исходном уровне

² Итоговый анализ ОВ, когда умерло 46.7% пациентов

В исследовании была достигнута основная цель увеличения ВБП. По сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию (карбоплатин и паклитаксел), у пациентов, получавших бевацизумаб в дозе 7.5 мг/кг один раз в 3 недели в комбинации с химиотерапией и продолжавших получать бевацизумаб до 18 циклов, наблюдалось клинически и статистически значимое увеличение ВБП.

Рецидивирующий рак яичника

GOG-0213

Исследование GOG-0213 представляло собой рандомизированное, контролируемое исследование фазы III, в котором изучали безопасность и эффективность применения препарата Авастин при лечении пациентов с чувствительным к препаратам платины рецидивирующим эпителиальным раком яичника, маточной трубы или первичным раком брюшины, которые не получали предшествующую химиотерапию в условиях рецидивов. Критерии исключения для предшествующей антиангиогенной терапии отсутствовали. В исследовании проводили оценку эффекта добавления препарата Авастин к комбинации карбоплатин + паклитаксел и продолжения монотерапии препаратом Авастин по сравнению с применением только комбинации карбоплатин + паклитаксел.

В общей сложности 673 пациента были рандомизированы в равной пропорции в следующие две группы лечения:

1. Группа СР: карбоплатин (AUC5) и паклитаксел (175 мг/м² в/в в течение 3 часов) один раз в 3 недели в течение 6–8 циклов.
2. Группа СРВ: карбоплатин (AUC5) и паклитаксел (175 мг/м² в/в в течение 3 часов) и сопутствующее применение препарата Авастин (15 мг/кг) один раз в 3 недели в течение 6–8 циклов с последующим применением препарата Авастин (15 мг/кг один раз в 3 недели) в качестве монотерапии до начала прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Первичной конечной точкой оценки эффективности была ОВ. Основной вторичной конечной точкой оценки эффективности была ВБП. Также проводилась оценка ЧОО. Результаты представлены в таблице 17.

Таблица 17. Результаты оценки эффективности в исследовании GOG-0213

Первичная конечная точка		
ОВ	СР (n = 336)	СРВ (n = 337)
Медиана ОВ (месяцы)	37.3	42.6
ОР [95% ДИ]	0.823 (ДИ: 0.680; 0.996)	
значение p	0.0447	
Вторичные конечные точки		
ВБП	СР (n = 336)	СРВ (n = 337)
Медиана ВБП (месяцы)	10.2	13.8
ОР [95% ДИ]	0.613 (ДИ: 0.521; 0.721)	
значение p	<0.0001	
ЧОО	СР* (n = 286)	СРВ* (n = 274)

Число пациентов (%), у которых был достигнут объективный ответ (ПО, ЧО)	159 (55.6%)	213 (77.7%)
Значение p	<0.0001	

*ITT популяция с поддающимся оценке заболеванием на исходном уровне

Лечение с применением препарата Авастин в дозе 15 мг/кг один раз в 3 недели в комбинации с химиотерапией (карбоплатин и паклитаксел) в течение 6–8 циклов, с последующим применением препарата Авастин в качестве монотерапии приводило к клинически и статистически значимому увеличению ОВ по сравнению с применением только карбоплатина и паклитаксела.

AVF4095g

В рамках рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования фазы III (AVF4095g) изучали безопасность и эффективность применения препарата Авастин для лечения пациентов с чувствительным к препаратам платины эпителиальным раком яичника, маточной трубы или первичным раком брюшины, которые не получали предшествующую химиотерапию в условиях рецидивов или до терапии бевацизумабом. В исследовании сравнивали эффект добавления препарата Авастин к химиотерапии карбоплатином и гемцитабином и продолжения монотерапии препаратом Авастин до прогрессирования заболевания с применением только карбоплатина и гемцитабина.

В общей сложности 484 пациента с поддающимся оценке заболеванием были рандомизированы в равной пропорции в следующие группы:

- Карбоплатин (AUC4, 1-й день) и гемцитабин (1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни) и сопутствующее применение плацебо один раз в 3 недели в течение 6–10 циклов с последующей монотерапией плацебо (один раз в 3 недели) до начала прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.
- Карбоплатин (AUC4, 1-й день) и гемцитабин (1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни) и сопутствующее применение препарата Авастин (15 мг/кг в 1-й день) один раз в 3 недели в течение 6–10 циклов с последующим применением препарата Авастин (15 мг/кг один раз в 3 недели) в качестве монотерапии до начала прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Первичной конечной точкой являлась ВБП по оценке исследователя с использованием критериев RECIST. Дополнительные конечные точки включали ЧОО, длительность ответа, безопасность и ОВ. Также был проведен независимый обзор первичной конечной точки.

Результаты данного исследования обобщены в таблице 18.

Таблица 18. Результаты оценки эффективности в исследовании AVF4095g

<u>ВБП</u>				
		Оценка исследователя*		Оценка ННК
		Плацебо+ C/G (n = 242)	Авастин + C/G (n = 242)	Плацебо + C/G (n = 242) Авастин + C/G (n = 242)
Медиана ВБП (месяцы)		8.4	12.4	8.6 12.3

ОР (95% ДИ)	0.4844 [0.388; 0.605]		0.451 [0.351; 0.580]	
Значение p	<0.0001		<0.0001	
ЧОО				
	Оценка исследователя		Оценка ННК	
	Плацебо+ C/G (n = 242)	Авастин + C/G (n = 242)	Плацебо + C/G (n = 242)	Авастин + C/G (n = 242)
% пациентов, у которых был достигнут объективный ответ	57.4%	78.5%	53.7%	74.8%
Значение p	<0.0001		<0.0001	
ОВ**				
	Плацебо + C/G (n = 242)		Авастин + C/G (n = 242)	
Медиана ОВ (месяцы)	32.9		33.6	
ОР (95% ДИ)	0.952 [0.771; 1.176]			
значение p	0.6479			

* Первичный анализ

** Итоговый анализ ОВ был проведен, когда умерло приблизительно 73% пациентов

MO22224 (AURELIA)

В исследовании MO22224 проводилась оценка эффективности и безопасности применения бевацизумаба в комбинации с химиотерапией при резистентном к препаратам платины рецидивирующем раке яичника. Данное исследование было разработано как открытое рандомизированное исследование III фазы в двух группах по оценке применения бевацизумаба в комбинации с химиотерапией в сравнении с только химиотерапией.

В данное исследование был включен в общей сложности 361 пациент, получавший химиотерапию (паклитаксел, топотекан или пегилированный липосомальный доксорубицин (PLD)) в виде монотерапии либо в комбинации с бевацизумабом:

- Группа только химиотерапия:
 - паклитаксел 80 мг/м² в виде 1-часовой в/в инфузии в дни 1, 8, 15 и 22 один раз в 4 недели.
 - топотекан 4 мг/м² в виде 30-минутной в/в инфузии в дни 1, 8 и 15 один раз в 4 недели. В качестве альтернативы могли вводить дозу 1.25 мг/м² в течение 30 минут в дни 1–5 один раз в 3 недели.

- PLD в дозе 40 мг/м² в виде в/в инфузии 1 мг/мин только в 1-й день один раз в 4 недели. После 1-го цикла препарат можно было вводить в виде 1-часовой инфузии.
- Группа химиотерапия + бевацизумаб:
 - Выбранную химиотерапию применяли в комбинации с бевацизумабом в дозе 10 мг/кг в/в один раз в 2 недели (либо бевацизумаб в дозе 15 мг/кг один раз в 3 недели при применении в комбинации с топотеканом 1.25 мг/м² в дни 1–5 по схеме один раз в 3 недели).

К участию в исследовании допускали пациентов, у которых отмечали прогрессирование рака яичника в течение 6 месяцев с предшествующей терапии на основе препаратов платины. Если пациент ранее был включен в слепое исследование применения антиангиогенного препарата, его включали в ту же страту, что и пациентов, относительно которых было установлено, что они получали предшествующую терапию с применением антиангиогенных препаратов.

Первичной конечной точкой являлась ВБП, вторичные конечные точки – ЧОО и ОВ. Результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19. Результаты оценки эффективности в исследовании MO22224 (AURELIA)

Первичная конечная точка		
ВБП		
	Химиотерапия (n = 182)	Химиотерапия + бевацизумаб (n = 179)
Медиана (месяцы)	3.4	6.7
ОР (95% ДИ)	0.379 [0.296; 0.485]	
значение p	< 0.0001	
Вторичные конечные точки		
ЧОО*		
	Химиотерапия (n = 144)	Химиотерапия + бевацизумаб (n = 142)
% пациентов, у которых был достигнут объективный ответ	18 (12.5%)	40 (28.2%)
Значение p	0.0007	
ОВ (итоговый анализ)**		
	Химиотерапия (n = 182)	Химиотерапия + бевацизумаб (n = 179)
Медиана ОВ (месяцы)	13.3	16.6

ОР (95 % ДИ)	0.870 (0.678, 1.116)
значение p	0.2711

Все анализы, представленные в данной таблице, являются стратифицированными

* Рандомизированные пациенты с поддающимся оценке заболеванием на исходном уровне

** На момент проведения итогового анализа ОВ (25 января 2013 г.)

266 пациентов (73.7%) в обеих группах лечения умерло.

РИШМ

GOG-0240

В рамках исследования GOG-0240, которое представляло собой рандомизированное, открытое, многоцентровое исследование фазы III в четырех группах, оценивали эффективность и безопасность применения бевацизумаба в комбинации с химиотерапией (паклитаксел и цисплатин или паклитаксел и топотекан) при лечении пациентов с персистирующей, рецидивирующей или метастатической карциномой шейки матки.

В общей сложности 452 пациента были рандомизированы в следующие группы:

- паклитаксел в дозе 135 мг/м² в/в в течение 24 часов в 1-й день и цисплатин 50 мг/м² в/в во 2-й день один раз в 3 недели; или паклитаксел 175 мг/м² в/в в течение 3 часов в 1-й день и цисплатин 50 мг/м² в/в во 2-й день (один раз в 3 недели); или паклитаксел 175 мг/м² в/в в течение 3 часов в 1-й день и цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день (один раз в 3 недели);
- паклитаксел в дозе 135 мг/м² в/в в течение 24 часов в 1-й день и цисплатин 50 мг/м² в/в во 2-й день плюс бевацизумаб 15 мг/кг в/в во 2-й день (один раз в 3 недели); или паклитаксел 175 мг/м² в/в в течение 3 часов в 1-й день и цисплатин 50 мг/м² в/в во 2-й день плюс бевацизумаб 15 мг/кг в/в во 2-й день (один раз в 3 недели); или паклитаксел 175 мг/м² в/в в течение 3 часов в 1-й день и цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день (один раз в 3 недели) плюс бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день (один раз в 3 недели);
- паклитаксел в дозе 175 мг/м² в течение 3 часов в 1-й день и топотекан в дозе 0.75 мг/м² в течение 30 минут в дни 1–3 (один раз в 3 недели);
- паклитаксел в дозе 175 мг/м² в течение 3 часов в 1-й день и топотекан в дозе 0.75 мг/м² в течение 30 минут в дни 1–3 плюс бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день (один раз в 3 недели).

К участию в исследовании допускали пациентов с персистирующей, рецидивирующей или метастатической плоскоклеточной карциномой, железисто-плоскоклеточной карциномой или аденокарциномой шейки матки, не поддающимися радикальному хирургическому лечению и/или лечению с применением лучевой терапии.

Первичной конечной точкой оценки эффективности была ОВ. Вторичные конечные точки оценки эффективности включали ВБП и ЧОО. Результаты представлены в таблице 20.

Таблица 20. Общая эффективность терапии с применением бевацизумаба (ИТТ популяция) из исследования GOG-0240

	Химиотерапия (n = 225)	Химиотерапия + бевацизумаб (n = 227)
<u>Первичная конечная точка</u>		

ОВ		
Медиана (месяцы) ¹	12.9	16.8
ОР [95% ДИ]	0.74 [0.58; 0.94] (значение p ⁵ = 0.0132)	
<u>Вторичные конечные точки</u>		
ВБП		
Медиана ВБП (месяцы) ¹	6.0	8.3
ОР [95% ДИ]	0.66 [0.54; 0.81] (значение p ⁵ = <0.0001)	
Наилучший общий ответ		
Частота ответа ²	76 (33.8%)	103 (45.4%)
95% ДИ для частоты ответа ³	[27.6; 40.4]	[38.8; 52.1]
Различия в частоте ответа	11.60	
95% ДИ для различия в частоте ответа ⁴	[2.4; 20.8]	
Значение p (критерий хи-квадрат)	0.0117	

¹ Оценка методом Каплана-Мейера

² Пациенты с наилучшим общим ответом, т.е. с подтвержденным ПО или ЧО

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

⁴ Приблизительный 95% ДИ для различия между двумя показателями ответа, рассчитанный с помощью метода Хаука-Андерсона

⁵ Логарифмический ранговый критерий (стратифицированный)

Иммуногенность

В клинических исследованиях не проводилось достоверной оценки антител к препарату Авастин.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика препарата Авастин изучалась после в/в введения в различных дозах (0.1–10 мг/кг каждую неделю; 3–20 мг/кг каждые 2 или 3 недели; 5 мг/кг каждые 2 недели или 15 мг/кг каждые 3 недели) у пациентов с различными солидными опухолями в рамках клинических исследований III фазы.

Фармакокинетика бевацизумаба, как и других антител, описывается двухкамерной моделью. В целом во всех клинических исследованиях распределение препарата Авастин характеризуется низким клиренсом, низким объемом распределения в центральной камере (V_c) и длительным периодом полувыведения, что позволяет добиться поддержания необходимой терапевтической концентрации препарата в плазме при введении 1 раз в 2 или 3 недели.

Клиренс бевацизумаба не зависит от возраста пациента.

По данным популяционного фармакокинетического мета-анализа значимого различия фармакокинетики бевацизумаба в зависимости от расы при включении в анализ массы тела

или в зависимости от возраста не отмечалось (корреляция между клиренсом креатинина и возрастом пациента отсутствует [медиана возраста – 59 лет, а 5-й и 95-й процентиля – 37 и 76 лет]).

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

Распределение

Типичное значение V_c составляет 2.73 л и 3.28 л у женщин и мужчин, соответственно, что соответствует объему распределения IgG и других моноклональных антител. Типичное значение объема распределения в периферической камере (V_p) составляет 1.69 л и 2.35 л у женщин и мужчин, соответственно, при применении бевацизумаба с другими противоопухолевыми препаратами. После коррекции дозы с учетом массы тела у мужчин V_c на 20% больше, чем у женщин.

Биотрансформация

Оценка метаболизма бевацизумаба после однократного в/в введения ^{125}I -бевацизумаба кроликам показала, что его метаболические характеристики аналогичны характеристикам природной IgG молекулы, которая не связывается с VEGF. Метаболизм и выведение бевацизумаба соответствует метаболизму и выведению эндогенного IgG, т.е. в основном осуществляется путем протеолитического катаболизма во всех клетках организма, включая эндотелиальные клетки, а не через почки и печень. Связывание IgG с неонатальными рецепторами к кристаллизирующему фрагменту IgG (FcRn-рецепторами) защищает его от клеточного метаболизма и обеспечивает длительный период полувыведения.

Элиминация

Клиренс бевацизумаба в среднем составляет 0.188 л/сутки у женщин и 0.220 л/сутки у мужчин.

После коррекции дозы с учетом массы тела у мужчин клиренс бевацизумаба на 17% больше, чем у женщин. Согласно двухкамерной модели период полувыведения для женщин составляет 18 дней, а для мужчин – 20 дней.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика бевацизумаба в диапазоне доз от 1.5 до 10 мг/кг в неделю имеет линейный характер.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Не выявлено значимого различия фармакокинетики бевацизумаба в зависимости от возраста.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Дети

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Канцерогенный потенциал препарата Авастин не изучался.

Генотоксичность

Мутагенный потенциал препарата Авастин не изучался.

Влияние на фертильность

Специальные исследования у животных для оценки влияния препарата Авастин на фертильность не проводили. Нежелательные реакции со стороны репродуктивных органов самцов и самок яванских макак в ходе исследований токсичности при многократном введении препарата не наблюдались.

У яванских макак, получавших препарат Авастин в течение 13 или 26 недель, ингибирование функции яичников характеризовалось уменьшением массы яичников и/или матки, уменьшением числа желтых тел, уменьшением активности пролиферации эндометрия и ингибированием созревания фолликулов. Дозы, при которых наблюдали указанный эффект, в ≥ 4 раза превышали терапевтическую дозу для человека или ≥ 2 -кратно превышали ожидаемую экспозицию после применения у человека на основании средних концентраций в сыворотке крови самок обезьян. У кроликов введение препарата Авастин в дозе 50 мг/кг проводило к значимому уменьшению массы яичников и уменьшению числа желтых тел. Данные явления как у макак, так и у кроликов, были обратимыми после прекращения лечения. Ингибирование ангиогенеза после введения препарата Авастин, вероятно, окажет нежелательное влияние на женскую фертильность.

Репродуктивная токсичность

При введении кроликам препарат Авастин демонстрировал эмбриотоксическое и тератогенное воздействие. Наблюдаемые эффекты включали снижение массы тела матери и плода, увеличение числа резорбций плода и увеличение частоты новых случаев специфических выраженных дефектов и пороков развития скелета. Неблагоприятные исходы для плода наблюдали при всех исследуемых дозах препарата, составлявших 10–100 мг/кг. Информация о пороках развития плода, наблюдавшихся в пострегистрационный период, представлена в разделах 4.6 и 4.8.

Прочее

Развитие зоны роста

В исследованиях продолжительностью до 26 недель на яванских макаках применение препарата Авастин сопровождалось развитием физарной дисплазии. Физарная дисплазия преимущественно характеризовалась утолщением хряща пластинки роста, образованием субхондральной костной пластинки и ингибированием сосудистой инвазии пластинки роста. Данный эффект наблюдали при введении препарата в дозах, в ≥ 0.8 раз превышающих терапевтическую дозу для человека, и уровнях экспозиции, несколько ниже ожидаемой клинической экспозиции после применения у человека, исходя из средних концентраций в

сыворотке крови. При этом следует отметить, что физическая дисплазия развивалась только у активно растущих животных, у которых не закрылись зоны роста.

Заживление ран

Проводили исследования влияния препарата Авастин на заживление круговых ран у кроликов. После введения 5 доз препарата Авастин в диапазоне 2–50 мг/кг в течение 2-недельного периода у кроликов наблюдали задержку реэпителизации ран. Отмечалась тенденция к зависимости от дозы. Степень влияния на заживление ран была сопоставима с наблюдавшейся при введении кортикостероидов. После прекращения лечения с применением препарата Авастин в дозе 2 или 10 г/кг раны полностью закрывались. Более низкая доза 2 мг/кг была примерно эквивалентна дозе, предлагаемой для клинического применения. В исследованиях на кроликах также изучали более чувствительную линейную модель заживления ран. Три дозы препарата Авастин в диапазоне 0.5–2 мг/кг дозозависимо и значительно снижали прочность ран на разрыв, что сопровождалось задержкой их заживления. Низкая доза, составлявшая 0.5 мг/кг, была в 5 раз ниже предлагаемой клинической дозы.

Поскольку влияние на заживление ран наблюдали у кроликов при дозах ниже предлагаемой клинической дозы, следует учитывать способность препарата Авастин оказывать нежелательное влияние на заживление ран у человека.

У яванских макак влияние препарата Авастин на заживление линейного разреза было весьма переменчивым, и явной зависимости доза-ответ не наблюдали.

Функция почек

У здоровых яванских макак препарат Авастин не оказывал поддающегося оценке влияния на функцию почек при введении один или два раза в неделю в течение до 26 недель и не накапливался в почках кроликов после введения двух доз до 100 мг/кг (приблизительно в 80 раз превышающих предлагаемую клиническую дозу).

В ходе поисковых исследований на кроликах с использованием моделей нарушения функции почек было продемонстрировано, что препарат Авастин не усугубляет повреждение гломерулярного аппарата почек, индуцированное бычьим сывороточным альбумином, или повреждение почечных канальцев, индуцированное цисплатином.

Альбумин

У самцов яванских макак введение препарата Авастин в дозах 10 мг/кг два раза в неделю или 50 мг/кг один раз в неделю в течение 26 недель сопровождалось статистически значимым снижением уровня альбумина и соотношения альбумин/глобулин и повышением уровня глобулина. Эти эффекты были обратимыми и исчезали после прекращения терапии. Поскольку для указанных конечных точек показатели оставались в пределах нормального диапазона значений, эти изменения не были сочтены клинически значимыми.

Артериальная гипертензия

Препарат Авастин не оказывал влияния на артериальное давление при введении яванским макакам в дозах до 50 мг/кг два раза в неделю.

Гемостаз

В ходе доклинических токсикологических исследований продолжительностью до 26 недель у яванских макак не было обнаружено изменений со стороны показателей общего анализа крови или показателей свертываемости крови, включая число тромбоцитов, протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время. На модели гемостаза у кроликов, которую использовали для изучения влияния препарата Авастин на образование тромбов, не было продемонстрировано изменений в отношении скорости образования тромбов или изменения других показателей общего анализа крови по сравнению с терапией с применением основы-носителя препарата Авастин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

α,α-трегалозы дигидрат
Натрия дигидрофосфата моногидрат
Натрия гидрофосфат безводный
Полисорбат 20
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6. Препарат Авастин фармацевтически несовместим с растворами декстрозы или глюкозы.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года

Условия хранения после разведения

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2–8 °С в картонной пачке для защиты от света.

Не замораживать.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

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

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

При обращении с данным лекарственным препаратом необходимо соблюдать соответствующие правила асептики. Не встряхивать. Необходимое количество препарата Авастин разводит медицинский специалист до требуемого объема 0.9% раствором натрия хлорида. Следует использовать стерильную иглу и шприц для приготовления раствора для

инфузий препарата Авастин. Концентрация бевацизумаба в приготовленном растворе должна находиться в пределах 1.4–16.5 мг/мл.

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

Неиспользованный препарат, оставшийся во флаконе, уничтожают, так как он не содержит консервантов.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland

тел./факс: + 41 61 68 6880192

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Армения

ООО «4 А»

0060, г. Ереван, Квартал Саят Новы, д. 8/3

тел. +374 (91) 79 66 88

e-mail: gayaneh.ghazaryan@gmail.com

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

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

тел. +375 740 740 97 41

e-mail: belarus.safety@roche.com

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»

050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

тел. +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.com

Кыргызская Республика

Агентский офис «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»

720055, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 127/1, 8 этаж, каб. 808

тел. +996 (312) 29 92 92

e-mail: cholpon.galieva@gmail.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

e-mail: moscow.reception@roche.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002721)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Авастин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.