

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Версаво, 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.

*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 коричневатая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Версаво 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 (ПЧР)

- 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 Версаво 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 Версаво до появления признаков прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности.

В качестве второй линии терапии

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

- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, включавшей препарат Версаво: 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 Версаво: 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 Версаво следует прекратить.

Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный НМРЛ

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

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

Рекомендуемые дозы:

- 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 Версаво следует прекратить.

Информацию о выборе пациентов и дозах см. общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) / в 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 Версаво 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 Версаво 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 Версаво продолжается в виде монотерапии в дозе 15 мг/кг один раз в 3 недели.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Версаво 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 Версаво 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 Версаво продолжается в виде монотерапии. Общая продолжительность терапии препаратом Версаво – 15 месяцев. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Версаво 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 Версаво 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 Версаво продолжается в виде монотерапии.
При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Версаво 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 Версаво 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 Версаво следует прекратить.

Коррекция дозы

Не рекомендуется снижать дозу бевацизумаба из-за нежелательных явлений. В случае необходимости, лечение препаратом Версаво 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 изучалась.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Дети

Безопасность и эффективность бевацизумаба 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 Версаво вводят только в/в капельно; вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя.

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

Начальную дозу необходимо вводить 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 (Версаво) 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 Версаво.

Перфорации и свищи желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

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

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

Кровотечения (см. раздел 4.8)

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

Пациенты с метастазами в центральной нервной системе (ЦНС), по поводу которых не проводилась терапия, обычно исключались из клинических исследований препарата Версаво 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 Версаво.

У пациентов с врожденным геморрагическим диатезом, приобретенной коагулопатией или получавших полную дозу антикоагулянтов по поводу тромбоза, перед назначением препарата Версаво 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 бевацизумабом, не наблюдалось увеличения частоты кровотечений 3 степени тяжести или выше при одновременном приеме полной дозы варфарина и бевацизумаба.

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 бевацизумаба. 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 Версаво, 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 Версаво.

Артериальная гипертензия

У пациентов, получавших бевацизумаб, отмечалась повышенная частота явлений артериальной гипертензии. Клинические данные по безопасности позволяют предположить, что частота случаев повышения артериального давления (АД), вероятно, зависит от дозы бевацизумаба. Препарат Версаво может быть назначен только пациентам с предварительно компенсированной артериальной гипертензией с дальнейшим контролем АД (см. раздел 4.8). Информация о влиянии препарата Версаво 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 Версаво 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 бевацизумабом 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 Версаво. Безопасность повторного назначения препарата Версаво у таких пациентов не установлена (см. раздел 4.8).

Артериальная тромбоэмболия

В клинических исследованиях бевацизумаба 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 Версаво 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 Версаво в комбинации с химиотерапией. При лечении таких пациентов препаратом Версаво необходимо проявлять осторожность.

Венозная тромбоэмболия (см. раздел 4.8)

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

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

Терапию препаратом Версаво 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.

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 бевацизумабом следует тщательно оценить этот риск у пациентов с такими состояниями, как артериальная гипертензия или аневризмы в анамнезе.

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 Версаво 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 бевацизумаба 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 бевацизумабом 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 Версаво может отрицательно влиять на заживление ран. Зарегистрированы серьезные случаи осложнений заживления ран с летальным исходом.

Лечение препаратом Версаво 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 Версаво необходимо приостановить до полного заживления раны. Введение препарата Версаво 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 бевацизумабом. Данное явление, как правило, развивалось на фоне нарушения заживления ран, перфорации ЖКТ или образования фистул.

В случае выявления некротизирующего фасциита препарат Версаво 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 бевацизумаб в комбинации с химиотерапией по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. У 1,4 % пациентов, получавших бевацизумаб, отмечался нефротический синдром (протеинурия 4 степени тяжести).

При развитии нефротического синдрома терапию препаратом Версаво необходимо полностью прекратить.

Нейтропения

При терапии бевацизумабом 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 Версаво. Систематическая премедикация не может являться гарантией отсутствия инфузионных реакций/реакций гиперчувствительности/анафилактических реакций.

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

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

Остеонекроз челюсти (см. раздел 4.8)

Сообщалось о случаях остеонекроза челюсти у онкологических пациентов, получавших бевацизумаб. 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 Версаво и бисфосфонатов в/в.

Инвазивные стоматологические процедуры также являются идентифицированным фактором риска. До начала лечения препаратом Версаво 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.

Натрий

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 бевацизумаба

По результатам популяционного фармакокинетического анализа не было зарегистрировано клинически значимого влияния на фармакокинетику бевацизумаба при совместном с химиотерапией применении. Не обнаружено статистически или клинически значимых различий клиренса бевацизумаба пациентов, получавших монотерапию, и у пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с ИФН альфа 2а, эрлотинибом или химиотерапевтическими препаратами (иринотекан/ фторурацил/ лейковорин (ИФЛ), фторурацил/ лейкворин (ФУ/ЛВ), карбоплатин/ паклитаксел, капецитабин, доксорубицин или цисплатин/гемцитабин).

Влияние бевацизумаба на фармакокинетику других противоопухолевых препаратов

Не было зарегистрировано клинически значимого влияния бевацизумаба 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 бевацизумаба на фармакокинетику гемцитабина нет.

Комбинация бевацизумаба и сунитиниба

В двух клинических исследованиях при применении бевацизумаба (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

При изучении бевацизумаба в комбинации с лучевой терапией и химиотерапией (темозоломидом) у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой новых нежелательных явлений, ассоциированных с бевацизумабом, не зарегистрировано.

Безопасность и эффективность бевацизумаба 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

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам с детородным потенциалом и мужчинам-партнерам во время лечения препаратом Версаво 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 Версаво 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 Версаво 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 Версаво противопоказан в период беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

Неизвестно, выводится ли бевацизумаб с грудным молоком. Поскольку материнские IgG выделяются с молоком, а препарат Версаво 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 Версаво.

Фертильность

Бевацизумаб может нарушать фертильность у женщин. Женщин с детородным потенциалом следует проконсультировать о стратегиях сохранения фертильности до начала терапии препаратом Версаво (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 перименопаузе показало более высокую частоту новых случаев недостаточности яичников в группе бевацизумаба по сравнению с контрольной группой. У большинства пациенток фертильность восстанавливалась после прекращения терапии бевацизумабом. Долгосрочное влияние лечения бевацизумабом на фертильность неизвестно.

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

Препарат Версаво не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако, при применении бевацизумаба 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 бевацизумаб 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 желудочно-кишечного тракта, кровоизлияния, включая легочные кровотечения/кровохарканье (чаще у пациентов с немелкоклеточным раком легкого), артериальная тромбоэмболия (см. раздел 4.4).

У пациентов, получавших бевацизумаб 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

Ниже в соответствии с системно-органной 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 бевацизумаб 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 ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции отнесены к определенной категории в соответствии с наибольшей частотой возникновения. В рамках одной категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности. Некоторые из перечисленных нежелательных реакций часто наблюдаются при химиотерапии, однако бевацизумаб 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.

Таблица 1. Нежелательные реакции при применении бевацизумаба, зарегистрированные в клинических исследованиях.

СОК	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	паронихия	сепсис, абсцесс, целлюлит, инфекции				
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения	анемия, лимфоцитопения				
Нарушения со стороны иммунной системы		реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, инфузионные реакции				
Нарушения метаболизма и питания	анорексия, снижение массы тела	дегидратация				
Нарушения со стороны нервной системы	периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, головная боль, дизартрия	острое нарушение мозгового кровообращения, синкопе, сонливость				
Нарушения со стороны органа зрения	нарушение зрения, повышенное слезотечение					
Нарушения со стороны сердца		ЗСН, суправентрикулярная тахикардия				
Нарушения со стороны сосудов	артериальная гипертензия	артериальная тромбоэмболия, тромбоз глубо-				

СОК	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		ких 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	одышка, носовое кровотечение, ринит, кашель	ТЭЛА, гипоксия				
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор, стоматит, ректальное кровотечение	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	Экسفоллиативный дерматит, сухость кожи, изменение цвета кожи	ладонно-подошвенный синдром				
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	артралгия	мышечная слабость, миалгия, боль в спине				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	протеинурия	инфекция мочевыводящих путей				
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	недостаточность функции яичников (на основании подисследования в рамках исследования AVF3077s (NSABP C-08) с участием 295 пациентов)	боль в малом тазу				

СОК	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	боли, в том числе в месте введения препарата, астения, повышенная утомляемость, пирексия, воспаление слизистых оболочек различной локализации	летаргия, заторможенность				
Лабораторные и инструментальные данные	гипомагниемия, гипонатриемия					

Таблица 2. Нежелательные реакции при применении бевацизумаба, выявленные при пострегистрационном применении.

СОК	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы				СЗОЭ	гипертензивная энцефалопатия	
Нарушения со стороны сосудов						тромботическая микроангиопатия почек, клинически проявляющаяся протеинурией, аневризмы и расслоение артерий
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		дисфония				перфорация носовой перегородки, легочная гипертензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта						гастроинтестинальная язва
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей						перфорация желчного пузыря
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани						остеонекроз челюсти (в основном у пациентов, получавших сопутствующую терапию бисфосфонатами или получавших терапию бисфосфонатами ранее),

СОК	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
						остеонекроз других локализаций, отличных от челюсти ^а
Врожденные, семейные и генетические нарушения						аномалии развития плода ^б
Общие нарушения и реакции в месте введения				некротизирующий фасциит ^в		

^а У детей, получавших препарат бевацизумаб, 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).

^б Случаи наблюдались у женщин, получавших бевацизумаб в монотерапии или в комбинации с известными эмбриотоксичными химиотерапевтическими препаратами.

^в 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 бевацизумаб, отмечались следующие нежелательные реакции.

Перфорации и свищи ЖКТ (см. раздел 4.4)

На фоне применения бевацизумаба 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 бевацизумабом не установлена.

Летальный исход зарегистрирован примерно в трети серьезных случаев перфораций ЖКТ, что составляет 0,2–1 % всех пациентов, получавших бевацизумаб.

В клинических исследованиях бевацизумаба 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 бевацизумаб, 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 бевацизумабом 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 бевацизумаб, 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 бевацизумабом, 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 бевацизумаба составляет 0,4–6,9 % по сравнению с 0–4,5 % пациентов из контрольной группы, получавших химиотерапию. Геморрагические явления, наблюдавшиеся в клинических исследованиях бевацизумаба, 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 бевацизумабом, 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 бевацизумабом. 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 бевацизумаба 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 бевацизумаб 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 бевацизумаб (1 степени тяжести), и у 3,8 % (3/79) пациентов, получавших бевацизумаб и иринотекан (1, 2 и 4 степени тяжести).

Во всех клинических исследованиях бевацизумаба кровотечения со стороны слизистой оболочки и кожи отмечались у 50 % пациентов, получавших бевацизумаб. Чаще всего это были носовые кровотечения 1 степени тяжести по классификации CTCNCI, которые длились менее 5 минут, разрешались без медицинского вмешательства и не требовали каких-либо изменений в схеме лечения бевацизумабом. 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 бевацизумаба и до 14 % в контрольных группах. Общая частота возникновения артериальной гипертензии 3–4 степени тяжести по классификации NCI-CTC у пациентов, получавших бевацизумаб, составила 0,4–17,9 %. Явления артериальной гипертензии 4 степени тяжести (гипертонический криз) отмечались у 1,0 % пациентов, получавших бевацизумаб, 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 бевацизумаба 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 бевацизумабом, 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 бевацизумаб 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 бевацизумаб в сравнении с до 1,7 % в контрольных группах химиотерапии. Летальный исход был зарегистрирован у 0,8 % пациентов, получавших бевацизумаб 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 бевацизумаб, по сравнению с 0,5 % пациентов в контрольной группе. Инфаркт миокарда зарегистрирован у 1,4 % пациентов, получавших бевацизумаб, 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 бевацизумаб, 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 бевацизумаб в комбинации с иринотеканом, по сравнению с 4,8 % (4/84) пациентов, получавших только бевацизумаб.

- 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 бевацизумаб, 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 бевацизумабом 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 бевацизумаба ЗСН возникала при применении бевацизумаба 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 бевацизумаб 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 + бевацизумаб (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 бевацизумаба 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-CHOP) плюс бевацизумаб с R-CHOP без бевацизумаба. Частота возникновения ЗСН в обеих группах была выше той, которая ранее отмечалась при терапии доксорубицином. Частота ЗСН была выше в группе R-CHOP + бевацизумаб.

Заживление ран (см. раздел 4.4)

Поскольку бевацизумаб может отрицательно влиять на заживление ран, пациентов, перенесших обширное хирургическое вмешательство в течение последних 28 дней до начала терапии бевацизумабом, 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 бевацизумабом, 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 бевацизумаба. Частота варьировала от 10 % (4/40) до 20 % (3/15).

Во время терапии бевацизумабом 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 бевацизумаб, 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 бевацизумабом и 1,3 % при терапии бевацизумаб 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 бевацизумабом 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 бевацизумаб. 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 бевацизумаба. Перед началом терапии бевацизумабом рекомендуется провести анализ на наличие протеинурии. В большинстве клинических исследований при протеинурии ≥ 2 г в сутки терапия бевацизумабом 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 бевацизумаб в комбинации с химиотерапией, по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. В некоторых клинических исследованиях бевацизумаба 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 бевацизумаба 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 па-

циентами ≤ 65 лет, получавшими бевацизумаб (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 бевацизумаба (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 бевацизумаба может вызывать снижение числа нейтрофилов, снижение числа лейкоцитов и появление белка в моче.

В ходе клинических исследований у пациентов, получавших бевацизумаб, 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 бевацизумаба 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 бевацизумабом.

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, сравнивающем незарегистрированное интравитреальное введение бевацизумаба с утвержденной терапией у пациентов, получавших лечение по поводу влажной формы возрастной макулярной дегенерации, был выявлен повышенный риск внутриглазного воспаления при введении бевацизумаба (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 бевацизумабом 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, сравнивающим незарегистрированное интравитреальное введение бевацизумаба с утвержденной терапией у пациентов, получавших лечение по поводу влажной формы возрастной макулярной дегенерации, был выявлен повышенный риск геморрагического инсульта при введении бевацизумаба (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 бевацизумаба с утвержденной терапией у пациентов, получавших лечение по поводу влажной формы возрастной макулярной дегенерации, выявило повышенный риск серьезных системных нежелательных явлений при применении бевацизумаба, 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 бевацизумаба 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 нерабдомиосаркомой саркомой мягких тканей.

В публикациях описаны наблюдавшиеся у получавших бевацизумаб 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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Версаво является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия

Препарат Версаво (бевацизумаб) – гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным VEGF и нейтрализует его. Бевацизумаб 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 комплементарными 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 бевацизумаба (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.

Бевацизумаб комбинируют 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 бевацизумаба у пациентов с метастатическим КРР: в качестве терапии первой линии (NO16966), в качестве терапии второй линии с отсутствием предшествующей терапии с применением бевацизумаба (E3200) и в качестве терапии второй линии с предшествующей терапией с применением бевацизумаба после прогрессирования заболевания на фоне терапии первой линии (ML18147). В рамках данных исследований бевацизумаб применяли в следующих режимах дозирования в комбинации с FOLFOX-4 (ФУ/ЛВ/оксалиплатин), XELOX (капецитабин/оксалиплатин) и фторпиримидином/иринотеканом и фторпиримидином/оксалиплатином:

- NO16966: бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в комбинации с капецитабином внутрь и оксалиплатином в/в (XELOX) либо бевацизумаб 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: бевацизумаб 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 бевацизумаб.
- ML18147: бевацизумаб в дозе 5,0 мг/кг массы тела один раз в 2 недели или бевацизумаб 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 бевацизумаба. 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 бевацизумаба 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 бевацизумаба (в дозе 5 мг/кг один раз в 2 недели, группа 2). Третья группа, состоявшая из 110 пациентов, получала ФУ/ЛВ болюсно + бевацизумаб (группа 3). Включение участников в группу 3 было прекращено, как было предварительно указано, после того как безопасность применения бевацизумаба в комбинации со схемой ИФЛ была установлена и признана приемлемой.

Первичным показателем эффективности в исследовании была ОВ. Добавление бевацизумаба к ИФЛ привело к статистически значимому увеличению ОВ, ВБП и частоты общего ответа (подробная информация представлена в таблице 3). Клиническая польза применения бевацизумаба, 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 3. Результаты оценки эффективности в исследовании AVF2107g.

	AVF2107g	
	Группа 1 ИФЛ + плацебо	Группа 1 ИФЛ + бевацизумаб ¹
Количество пациентов	411	402
Общая выживаемость		
Медиана (месяцы)	15,6	20,3
95 % ДИ	14,29-16,99	18,46-24,18

	AVF2107g (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)	
	Группа 1 ИФЛ + плацебо	Группа 1 ИФЛ + бевацизумаб ¹
Отношение рисков ²	0,660 (Значение p=0,00004)	
Выживаемость без прогрессирования		
Медиана (месяцы)	6,2	10,6
Отношение рисков ²	0,54 (p-значение <0,0001)	
Частота объективного ответа		
Частота (%)	34,8	44,8
	(p-значение=0,0036)	
Примечание: 1. 5 мг/кг каждые 2 недели 2. относительно контрольной групп		

У 110 пациентов, рандомизированных в группу 3 (ФУ/ЛВ + бевацизумаб), 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 бевацизумаба 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 + бевацизумаб (в дозе 5 мг/кг один раз в 2 недели). Все виды терапии проводили до прогрессирования заболевания.

Добавление бевацизумаба 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 бевацизумаба 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 бевацизумаба 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 + бевацизумаб, FOLFOX-4 + бевацизумаб). В части II исследования в отношении бевацизумаба соблюдали двойной слепой режим.

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

Таблица 4. Схемы лечения в исследовании N016966 (метастатический КРР).

	Терапия	Начальная доза	График
FOLFOX-4 или FOLFOX-4 + бевацизумаб	Оксалиплатин Лейковорин 5- фторурацил	85 мг/м ² внутривенно (в/в) 2 часа; 200 мг/м ² в/в 2 часа; 400 мг/м ² в/в болюс, 600 мг/м ² в/в 22 часа	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
	Плацебо или бевацизумаб	5 мг/кг в/в 30-90 минут	1-й день, до FOLFOX-4, один раз в 2 недели

	Терапия	Начальная доза	График
XELOX или XELOX + бева- цизумаб	Оксалиплатин Капецитабин	130 мг/м ² в/в 2 часа 1000 мг/м ² внутрь	Оксалиплатин в 1-й день Капецитабин внутрь 2 р/сутки в течение 2 недель (затем 1 неделя без лечения)
	Плацебо или бе- вацизумаб	7,5 мг/кг в/в 30-90 минут	1-й день, до XELOX-4, один раз в 3 не- дели
Примечание: 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 бевацизумаб 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 бевацизумаб 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 (ИТТ) (таблица 5).

Вторичные анализы ВБП, основанные на оценке Независимого наблюдательного комитета (ННК) и оценке ответа на лечение, подтвердили значительно большую клиническую пользу для пациентов, получавших бевацизумаб (анализы по подгруппам приведены в таблице 5), что согласуется со статистически значимой пользой, наблюдавшейся в ходе анализа объединенных данных.

Таблица 5. Ключевые результаты оценки в анализе более высокой эффективности (ИТТ популяция, исследование NO16966).

Конечная точка (месяцы)	FOLFOX-4 или XELOX + плацебо (n=701)	FOLFOX-4 или XELOX + бевацизу- маб (n=699)	Значение p
Первичная конечная точка			
Медиана ВБП**	8,0	9,4	0,0023
Отношение рисков (97,5 % ДИ) ¹	0,83 (0,72 – 0,95)		
Вторичные конечные точки			
Медиана ВБП (во время лече- ния)**	7,9	10,4	<0,0001
Отношение рисков (97,5 % ДИ)	0,63 (0,52 – 0,75)		
Медиана ВБП (по оценке ННК)	8,5	11,0	<0,0001
ОР (97,5 % ДИ)	0,70 (0,58-0,83)		
Частота объективного ответа (оценка исследователя)**	49,2 %	46,5 %	
Частота общего ответа (по оценке ННК)**	37,5 %	37,5 %	
Медиана общей выживаемо- сти*	19,9	21,2	0,0769
Отношение рисков (97,5 % ДИ)	0,89 (0,76 – 1,03)		
Примечание:			
*Анализ ОВ на дату окончания сбора клинических данных 31 января 2007 г.			
**Первичный анализ на дату окончания сбора клинических данных 31 января 2006 г.			

Конечная точка (месяцы)	FOLFOX-4 или XELOX + плацебо (n=701)	FOLFOX-4 или XELOX + бевацизу- маб (n=699)	Значение p
1- относительно контрольной группы			

ECOG E3200

Данное исследование представляло собой рандомизированное, открытое исследование фазы III с активным контрольным препаратом, в котором изучали применение бевацизумаба 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 4 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 бевацизумаб + FOLFOX-4 и 244 в группу монотерапии бевацизумабом). Добавление бевацизумаба к FOLFOX-4 привело к статистически значимому продлению выживаемости. Также отмечалось статистически значимое увеличение ВБП и ЧОО (см. таблицу 6).

Таблица 6. Результаты эффективности в исследовании E3200.

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 +бевацизумаб ¹
Количество пациентов	292	293
Общая выживаемость		
Медиана (месяцы)	10,8	13,0
95 % ДИ	10,12–11,86	12,09–14,03
Отношение рисков ²	0,751 (p-значение=0,0012)	
Выживаемость без прогрессирования		
Медиана (месяцы)	4,5	7,5
Отношение рисков	0,518 (p-значение <0,0001)	
Частота объективного ответа		
Частота	8,6	22,2
	(p-значение <0,0001)	
Примечание:		
1. 10 мг/кг 1 раз в 2 недели.		
2. относительно контрольной группы.		

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

ML18147

Данное исследование представляло собой рандомизированное, контролируемое, открытое исследование фазы III по изучению применения бевацизумаба 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 бевацизумаб.

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 бевацизумаба для получения химиотерапии на основе фторпиримидина/ оксалиплатина или фторпиримидина/иринотекана (переход между режимами химиотерапии в зависимости от первой линии химиотерапии) с бевацизумабом или без

него. Лечение проводили до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности. Первичным критерием оценки исходов являлась ОВ, определяемая как время от рандомизации до смерти по любой причине.

В общей сложности было рандомизировано 820 пациентов. Добавление бевацизумаба 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 бевацизумаб (ITT = 819) (см. таблицу 7).

Таблица 7. Результаты эффективности в исследовании ML18147.

	ML18147	
	Химиотерапия на основе Фторпиримидина/иринотекана или фторпиримидина/оксалиплатина	Химиотерапия на основе фторпиримидина/иринотекана или фторпиримидина/оксалиплатина + бевацизумаб ¹
Количество пациентов	410	409
Общая выживаемость		
Медиана (месяцы)	9,8	11,2
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,81 (0,69, 0,94) (значение p=0,0062)	
Выживаемость без прогрессирования		
Медиана (месяцы)	4,1	5,7
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,68 (0,59,0,78) (p-значение <0,0001)	
Частота объективного ответа (ЧОО)		
Пациенты, включенные в анализ	406	404
Частота (%)	3,9 %	5,4 %
	(значение p=0,3113)	
Примечание:		
1. 2,5 мг/кг в неделю		

Также отмечалось статистически значимое увеличение ВВП. 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 бевацизумаба 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 бевацизумаб, 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 (ВВПЗ) у пациентов с раком толстой кишки III стадии (n = 2867) за счет добавления бевацизумаба к какой-либо схеме химиотерапии не была достигнута. ОР для ВВПЗ составляли 1,17 (95 % ДИ: 0,98-1,39) в группе FOLFOX-4 + бевацизумаб и 1,07 (95 % ДИ: 0,90-1,28) в группе XELOX + бевацизумаб.

Местно-рецидивирующий или метастатический РМЖ

ECOG E2100

Исследование E2100 представляло собой открытое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование с активным контрольным препаратом по оценке применения бевацизумаба 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.

Адьювантная 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 бевацизумабом (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 бевацизумаб 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 адьювантную 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 8.

Таблица 8. Результаты эффективности в исследовании ECOG E2100: пациенты, отвечающие критериям включения.

ВБП				
	Оценка исследователя*		Независимая оценка	
	Паклитаксел (n=354)	Паклитаксел/ бевацизумаб (n=368)	Паклитаксел (n=354)	Паклитаксел/ бевацизумаб (n=368)
Медиана ВБП (месяцы)	5,8	11,4	5,8	11,3
ОР (95 % ДИ)	0,421 (0,343; 0,516)	0,483 (0,385; 0,607)		
Значение p	<0,0001	<0,0001		
Частота ответов (у пациентов с измеряемыми проявлениями заболевания)				
	Оценка исследователя*		Независимая оценка	
	Паклитаксел(n=273)	Паклитаксел/ бевацизумаб (n=252)	Паклитаксел (n=243)	Паклитаксел/ бевацизумаб (n=229)
% пациентов с объективным ответом	23,4	48,0	22,2	49,8
Значение p	<0,0001	<0,0001		
ОВ				
	Паклитаксел (n=354)		Паклитаксел/бевацизумаб (n=368)	

ВБП				(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)	
	Оценка исследователя*		Независимая оценка		
	Паклитаксел (n=354)	Паклитаксел/ бевацизумаб (n=368)	Паклитаксел (n=354)	Паклитаксел/ бевацизумаб (n=368)	
Медиана ОВ (месяцы)	24,8		26,5		
ОР (95 % ДИ)	0,869 (0,722; 1,046)				
Значение p	0,1374				
Примечание: * первичный анализ					

AVF3694g

Исследование AVF3694g представляло собой многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы III по изучению эффективности и безопасности применения бевацизумаба 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 бевацизумабом, 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. Бевацизумаб 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 (бевацизумаб 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 бевацизумаба в комбинации с широким спектром препаратов терапии второй линии. Доля пациентов в каждой группе, которые открыто получали бевацизумаб, составляла: группа таксан / антрациклин + плацебо: 43,0 %, таксан / антрациклин + бевацизумаб: 29,6 % и капецитабин + плацебо: 51,9 %, капецитабин + бевацизумаб: 34,7 %.

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

- Пациенты, получавшие таксан / антрациклин + бевацизумаб / плацебо (таксан / антрациклин + бевацизумаб / плацебо) – когорта 1
- Пациенты, получавшие капецитабин + бевацизумаб / плацебо (капецитабин + бевацизумаб / 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 9 (когорта 1) и таблице 10 (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 9. Результаты оценки эффективности в исследовании AVF3694g: когорта 1 – таксан / антрациклин и бевацизумаб / плацебо (таксан / антрациклин + бевацизумаб / плацебо).

ВБП*				
	Оценка исследователя		Оценка ННК	
	Таксан/Антрациклин + Плацебо (n = 207)	Таксан/Антрациклин + бевацизумаб (n = 415)	Таксан/Антрациклин + Плацебо (n = 207)	Таксан/Антрациклин + бевацизумаб (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 + бевацизумаб (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			
Примечание: *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 10. Результаты оценки эффективности в исследовании AVF3694g: когорта 2 – капецитабин и бевацизумаб / плацебо (капецитабин + бевацизумаб / плацебо).

ВБП*				
	Оценка исследователя		Оценка ННК	
	Капецитабин + плацебо (n = 206)	Капецитабин + бе- вацизумаб (n = 409)	Капецитабин + плацебо (n = 206)	Капецитабин + бевацизумаб (n = 409)
Медиана ВБП (месяцы)	5,7	8,6	6,2	9,8
ОР по сравнению с груп- пой плацебо (95 % ДИ)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
значение р	0,0002		0,0011	
Частота ответа (у пациентов с поддающимся оценке заболеванием)*				
	Капецитабин + плацебо (n = 161)		Капецитабин + бевацизумаб (n = 325)	
% пациентов, у которых был достигнут объектив- ный ответ	23,6		35,4	
значение р	0,0097			
ОВ*				
Медиана ОВ (месяцы)	22,8		25,7	

ОР(95 % ДИ)	0,88 (0,69, 1,13)
Значение p (поисковое)	0,33
Примечание: *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 бевацизумаба 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 бевацизумаба в качестве терапии первой линии у пациентов с местнораспространенным, 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 бевацизумабом 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 бевацизумаб + карбоплатин и паклитаксел, продолжали получать бевацизумаб 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 бевацизумаба, а 21,1 % (89/422) пациентов - 13 и более доз бевацизумаба.

Первичной конечной точкой была продолжительность выживаемости. Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11. Результаты оценки эффективности в исследовании E4599.

	Группа 1 Карбоплатин/Паклитаксел	Группа 2 Карбоплатин/Паклитаксел + бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 недели
Количество пациентов	444	434
ОВ		
Медиана (месяцы)	10,3	12,3
Отношение рисков		0,80 (p=0,003) 95 % ДИ (0,69; 0,93)
ВБП		
Медиана (месяцы)	4,8	6,4
ОР		0,65 (p <0,0001) 95 % ДИ (0,56; 0,76)

	Группа 1 Карбоплатин/Паклитаксел	Группа 2 Карбоплатин/Паклитаксел + бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 недели
Частота объективного ответа		
Частота (%)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

BO17704

Исследование BO17704 представляло собой рандомизированное, двойное слепое исследование фазы III по изучению применения бевацизумаба 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 бевацизумабом в дозе 7,5 или 15 мг/кг в виде в/в инфузии в 1-й день каждого 3-недельного цикла. В группах применения бевацизумаба 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 12.

Таблица 12. Результаты оценки эффективности в исследовании BO17704.

	Цисплатин/Гемцитабин + плацебо	Цисплатин/ Гемцитабин + бевацизумаб 7,5 мг/кг каждые 3 недели	Цисплатин/ Гемцитабин + бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 не- дели
Количество пациентов	347	345	351
ВБП			
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]
Частота наилучшего об- щего ответа ¹	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p=0,0023)
Примечание: ¹ пациенты с поддающимся оценке заболеванием на исходном уровне			

ОВ			
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]
Примечание: 1. пациенты с исходно измеряемыми проявлениями заболевания.			

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 неплоскоклеточным 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 13.

Таблица 13. Результаты эффективности в исследовании JO25567.

	Эрлотиниб N=77 [#]	Эрлотиниб + бевацизумаб N=75 [#]
ВБП (месяцы)	9,7	16,0
Медиана		
ОР (95 % ДИ)	0,54 (0,36; 0,79)	
Значение p	0,0015	
Частота общего ответа	63,6 % (49)	69,3 % (52)
Частота (n)		
Значение p	0,4951	
Длительность ответа (месяцы)	9,3	13,3
Медиана		
ОР (95 % ДИ)	0,68 (0,43; 1,10)	
Значение p	0,118	
Частота контроля заболевания	88,3 %	98,7 %
Значение p	0,0177	
Общая выживаемость* (месяцы)	Н/Д	Н/Д
Медиана		
ОР (95 % ДИ)	1,04 (0,61-1,77)	
Значение p	0,8926	
Примечание:		
# В общей сложности было рандомизировано 154 пациента. Однако двое рандомизированных пациентов были 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 бевацизумаба 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 ≥ 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 бевацизумабом (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 бевацизумаба 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 % бевацизумаб/ИФН) получали различные неуточненные противоопухолевые препараты, не предусмотренные протоколом, в том числе антинеопластические препараты, которые могли повлиять на результаты анализа ОВ.

Результаты оценки эффективности представлены в таблице 14.

Таблица 14. Результаты оценки эффективности в исследовании BO17705.

	B017705	
	Плацебо + ИФНа ¹	Бевацизумаб ² + ИФНа
Количество пациентов	322	327
ВБП		
Медиана (месяцы)	5,4	10,2
Отношение рисков 95 % ДИ	0,63 [0,52, 0,75] (р-значение <0,0001)	
ЧОО (%) у пациентов с поддающимся оценке заболеванием		
N	289	306
Частота объективного ответа (%)	12,8 %	31,4 %
	(р-значение <0,0001)	
ОВ		
Медиана (месяцы)	21,3	23,3
ОР [95 % ДИ]	0,91 [0,76, 1,10] (значение р = 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 бевацизумаб + ИФН альфа-2а по сравнению с группой ИФН альфа-2а.

У 97 пациентов в группе ИФН альфа-2а и 131 пациента в группе бевацизумаба 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 бевацизумаб + ИФН альфа-2а на основании частоты отсутствия событий для ВБП в динамике, как показано в анализе подгрупп. У 131 пациента в группе бевацизумаб + 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 бевацизумаб + ИФН альфа-2а.

AVF2938

Данное исследование представляло собой рандомизированное, двойное слепое, клиническое исследование II фазы, в котором изучали применение бевацизумаба в дозе 10 мг/кг по 2-недельной схеме по сравнению с той же дозой бевацизумаб 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 бевацизумаба в дозе 10 мг/кг один раз в 2 недели + плацебо и 51 в группу бевацизумаба 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 бевацизумаб + плацебо и группой бевацизумаб + 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 бевацизумаба, 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 бевацизумаба) и применения темозоломида были рандомизированы (1:1) в группу бевацизумаба (10 мг/кг путем в/в инфузии один раз в 2 недели) или в группу бевацизумаб + 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 15.

Таблица 15. Результаты оценки эффективности в исследовании AVF3708g.

	Бевацизумаб		Бевацизумаб + иринотекан	
Число пациентов	85		82	
	Оценка исследователя	НЭУ	Оценка исследователя	НЭУ

	Бевацизумаб		Бевацизумаб + иринотекан	
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)	4,2	4,2	6,8	5,6
Медиана	(3,0, 6,9)	(2,9, 5,8)	(5,0, 8,2)	(4,4, 6,2)
(95 % ДИ)				
Длительность объективного ответа (месяцев)	8,1	5,6	8,3	4,3
Медиана	(5,5, *)	(3,0, 5,8)	(5,5, *)	(4,2, *)
(95 % ДИ)				
ОВ (месяцев)	9,3		8,8	
Медиана	(8,2, *)		(7,8, *)	
(95 % ДИ)				
Примечание:				
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 бевацизумаба и 50,3 % в группе бевацизумаб + иринотекан (оценка исследователя: 43,6 % в группе бевацизумаб и 57,9 % в группе бевацизумаб + иринотекан). ЧОО в обеих группах лечения также была значительно выше ($p < 0,0001$) по сравнению с данными исторического контроля: 28,2 % в группе бевацизумаба и 37,8 % в группе бевацизумаб + иринотекан (оценка исследователя: 41,2 % в группе бевацизумаб и 51,2 % в группе бевацизумаб + 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, остававшихся 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 бевацизумаба в комбинации с темозоломидом и лучевой терапией для лечения пациентов с впервые диагностированной глиобластомой.

Пациенты с впервые диагностированной глиобластомой были рандомизированы либо в группу бевацизумаба (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 бевацизумабом (10 мг/кг путем в/в инфузии один раз в 2 недели) или плацебо.

После лечения с применением комбинации бевацизумаба и темозоломида пациенты продолжали получать бевацизумаб (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 16.

Таблица 16. Результаты оценки эффективности в исследовании BO21990.

	Плацебо + лучевая терапия / темозоломид N = 463	Бевацизумаб + лучева терапия / темозоломид N = 458
Первичные конечные точки		
ВБП (оценка исследователя) (медиана, рассчитанная по КМ - ме- сяцы)	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 - ме- сяцы)	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 - ме- сяцы)	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 - ме- сяцы) ^f - ПЗ включено в качестве яв- ления	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 исследо- вателя) стабильный или улучшен- ный по сравнению с исходным уров- нем	67 % пациентов стабильность / улучшение ^g медианная длительность: 4 ме- сяца	77 % пациентов стабильность / улучшение ^g медианная длительность: 8 меся- цев
Примечание: а Эффект терапии: по сравнению с группой плацебо + ЛТ/Т: для показателей времени до наступления собы- тия оценочные значения были рассчитаны с использованием стратифицированной модели регрессии Кокса		

	Плацебо + лучевая терапия / темозоломид N = 463	Бевацизумаб + лучевая терапия / темозоломид N = 458
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 бевацизумаба 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 бевацизумаба 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 бевацизумаба.

По сравнению с контрольной группой у пациентов, получавших бевацизумаба, 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 бевацизумаб, наблюдали снижение потребности в кортикостероидах.

Эпителиальный рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины

Терапия первой линии при раке яичника

Безопасность и эффективность применения бевацизумаба 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 бевацизумаба 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 бевацизумаба 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 бевацизумаба (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 бевацизумаба - на 2-м цикле химиотерапии), затем только плацебо в течение в общей сложности до 15 месяцев терапии.
- Группа CPB15+: 5 циклов бевацизумаба (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 бевацизумаба - на 2-м цикле химиотерапии), затем продолжение терапии с применением бевацизумаба (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 17.

Таблица 17. Результаты оценки эффективности в исследовании GOG-0218.

ВБП						
	Оценка исследователя ¹			Оценка ННК		
	СРР (n = 625)	СРВ15 (n = 1248) ²	СРВ15 + (n = 1248) ²	СРР (n = 625)	СРВ15 (n = 1248) ²	СРВ15+ (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
ЧОО ⁶						
	Оценка исследователя			Оценка ННК		
	СРР (n = 396)	СРВ15 (n = 393)	СРВ15+ (n = 403)	СРР (n = 474)	СРВ15 (n = 460)	СРВ15+ (n = 499)
% пациентов, у которых был достигнут объ- ективный ответ	63,4	66,2	66,0	68,8	75,4	77,4
Значение p ⁴		0,2341	0,2041		0,0106	0,0012
ОВ ⁷						
	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		
Примечание:						
1 Первичный анализ ВБП						
2 Явления до цикла 7 в группах СРВ15 и СРВ15+ были объединены для анализа						

ВБП						
	Оценка исследователя ¹			Оценка ННК		
	СРР (n = 625)	СРВ15 (n = 1248) ²	СРВ15 + (n = 1248) ²	СРР (n = 625)	СРВ15 (n = 1248) ²	СРВ15+ (n = 1248) ²
3 Относительно контрольной группы; стратифицированное ОР 4 Значение р одностороннего логарифмического рангового критерия 5 Применима граница значения р, 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 бевацизумаба 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 бевацизумаб (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 18.

Таблица 18. Результаты оценки эффективности в исследовании BO17707 (ICON7).

ВБП		
	СР (n=764)	СРВ7,5+ (n=764)
Медиана ВБП (месяцы) ²	16,0	18,3
ОР (95 % ДИ) ²	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 ³		
	СРР (n=764)	СРВ15 (n=764)

ВБП		(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 00002)	
Медиана (месяцы)	58,0		57,4
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,99 [0,85;1,15]		
Примечание: 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 бевацизумаба 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 бевацизумаба к комбинации карбоплатин + паклитаксел и продолжения монотерапии бевацизумабом 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 бевацизумаба (15 мг/кг) один раз в 3 недели в течение 6-8 циклов с последующим применением бевацизумаба (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 19.

Таблица 19. Результаты 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 [0,680, 0,996]	
Значение р	0,0447	
Вторичная конечная точка		
ВБП	СР (n=336)	СРВ (n=337)
Медиана ВБП (месяцы)	10,2	13,8
ОР (95 % ДИ)	0,613 (0,521, 0,721)	
Значение р	<0,0001	
ЧОО	СР (n=286)	СРВ* (n=274)
Число пациентов (%), у кото- рых был достигнут объек- тивный ответ (ПО, ЧО)	159 (55,6 %)	213 (77,7 %)

Значение p	<0,0001
Примечание: *ITT популяция с поддающимся оценке заболеванием на исходном уровне	

Лечение с применением бевацизумаба 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 бевацизумаба 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 бевацизумаба 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 бевацизумаба к химиотерапии карбоплатином и гемцитабином и продолжения монотерапии бевацизумабом 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 непереносимой токсичности.
- Карбоплатин (AUC4, 1-й день) и гемцитабин (1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни) и сопутствующее применение бевацизумаба (15 мг/кг в 1-й день) один раз в 3 недели в течение 6-10 циклов с последующим применением бевацизумаба (15 мг/кг один раз в 3 недели) в качестве монотерапии до начала прогрессирования заболевания или развития непереносимой 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 20.

Таблица 20. Результаты оценки эффективности в исследовании AVF4095g.

ВБП				
	Оценка исследователя*		Независимая оценка	
	Плацебо+ C/G (n=242)	Бевацизумаб+ C/G (n=242)	Плацебо+ C/G (n=242)	Бевацизумаб + C/G (n=242)
Выживаемость без прогрессирования				
Без цензурирования по проведению незапротоколированной терапии				
Медиана ВБП (месяцы)	8,4	12,4	8,6	12,3
ОР (95 % ДИ)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
Значение p	<0,0001		<0,0001	
ЧОО				
% пациентов с объек- тивным ответом	57,4 %	78,5 %	53,7 %	74,8 %
Значение p	<0,0001		<0,0001	
ОВ**				
ОР (95 % ДИ)	0,952 [0.771. 1.176]			

ВБП			(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 00	
	Оценка исследователя*		Независимая оценка	
	Плацебо+ C/G (n=242)	Бевацизумаб+ C/G (n=242)	Плацебо+ C/G (n=242)	Бевацизумаб + C/G (n=242)
Значение p	0,6479			
Примечание: * 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 21.

Таблица 21. 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 р	0,2711	
Примечания:		
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.

РШМ

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 22.

Таблица 22. Общая эффективность терапии с применением бевацизумаба (ИТТ популяция) из исследования GOG-0240.

	Химиотерапия (n = 225)	Химиотерапия + бевацизумаб (n = 227)
Первичная конечная точка		
ОВ		
Медиана (месяцы) ¹	12,9	16,8
ОР [95 % ДИ]	0,74 [0,58; 0,94]	

	Химиотерапия (n = 225)	Химиотерапия + бевацизумаб (n = 227)
	(значение $p^5 = 0,0132$)	
Вторичные конечные точки		
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-квад- рат)	0,0117	
Примечания:		
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 ме- тода Хаука-Андерсона		
3 Логарифмический ранговый критерий (стратифицированный)		

Иммуногенность

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика бевацизумаба 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 бевацизумаба 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 перцентили – 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

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.

Лица пожилого возраста

Не выявлено значимого различия фармакокинетики бевацизумаба в зависимости от возраста.

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 и мутагенный потенциал бевацизумаба не изучался.

Генотоксичность

Мутагенный потенциал бевацизумаба не изучался.

Влияние на фертильность

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

У яванских макаков, получавших бевацизумаб 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 бевацизумаба в дозе 50 мг/кг проводило к значимому уменьшению массы яичников и уменьшению числа желтых тел. Данные явления как у макаков, так и у кроликов, были обратимыми после прекращения лечения. Ингибирование ангиогенеза после введения бевацизумаба, вероятно, окажет нежелательное влияние на женскую фертильность.

Репродуктивная токсичность

При введении кроликам бевацизумаб 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 бевацизумаба 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 $\geq 0,8$ 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 физарная дисплазия развивалась только у активно растущих животных, у которых не закрылись зоны роста.

Заживление ран

Проводили исследования влияния бевацизумаба на заживление круговых ран у кроликов. После введения 5 доз бевацизумаба 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 бевацизумаба 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 бевацизумаба в диапазоне 0,5–2 мг/кг дозозависимо и значимо 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 бевацизумаба оказывать нежелательное влияние на заживление ран у человека.

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

Функция почек

У здоровых яванских макак бевацизумаб 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 бевацизумаб не усугубляет повреждение гломерулярного аппарата почек, индуцированное бычьим сывороточным альбумином, или повреждение почечных канальцев, индуцированное цисплатином.

Альбумин

У самцов яванских макак введение бевацизумаба 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

Бевацизумаб 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 бевацизумаба 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 основного носителя бевацизумаба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

α,α-трегалозы дигидрат

Натрия дигидрофосфата моногидрат

Натрия гидрофосфат

Полисорбат 20

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, кроме указанных в разделе 6.6. Препарат Версаво фармацевтически несовместим с растворами декстрозы.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

Препарат Версаво 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 в холодильнике 2–8 °С в защищенном от света месте.

Не замораживать.

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 4 мл или по 16 мл препарата во флаконы из бесцветного стекла I класса (USP), укупоренные резиновыми пробками, обжатые алюминиевыми колпачками с предохранительными пластиковыми крышечками. На флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачку картонную. В случае упаковки фирмой «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.» пачку картонную упаковывают в прозрачный пакет из полиэтилена низкой плотности.

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 Версаво разводит медицинский специалист до требуемого объема 0,9 % раствором натрия хлорида. Следует использовать стерильную иглу и шприц для приготовления раствора для инфузий препарата Версаво. 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

Российская Федерация,
АО «Р-Фарм»,
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
E-mail: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация,
АО «Р-Фарм»,
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
E-mail: info@rpharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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