

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041548**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.07

(21) Номер заявки
201991727

(22) Дата подачи заявки
2018.01.19

(51) Int. Cl. *A61K 31/47* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЛОКАЛЬНЫХ ПОЗДНИХ СТАДИЙ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ
ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

(31) 62/448,869; 62/458,447

(32) 2017.01.20; 2017.02.13

(33) US

(43) 2020.01.27

(86) PCT/US2018/014523

(87) WO 2018/136796 2018.07.26

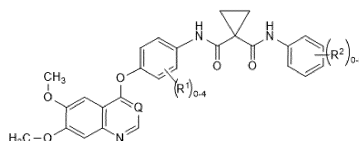
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭКСЕЛИКСИС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Шваб Гизела, Шеффолд Кристиан,
Хессел Колин (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) POWLES T. ET AL.: "Phase 1b Trial of Cabozantinib in Combination with Atezolizumab in Patients with Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma and Urothelial Carcinoma", EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS, vol. 16, no. 10, 16 November 2017 (2017-11-16), XP085248237, ISSN: 1569-9056, DOI: 10.1016/S1569-9056(17)31918-8, cited in the application, the whole document
WO-A1-2017184597
WO-A1-2017181187

(57) Данное изобретение относится к способу лечения локальных поздних стадий солидных опухолей или метастатических солидных опухолей, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, где значения R^1 , R^2 и Q указаны в формуле изобретения, в комбинации с атезолизумабом, где локальные поздние стадии солидных опухолей или метастатические солидные опухоли представляют собой кастрационно-рецидивирующий рак предстательной железы (КРРПЖ).

B1**041548****041548****B1**

Данная заявка заявляет преимущество и приоритет по предварительным заявкам США - 62/448869, поданной 20 января 2017 г., и 62/458447, поданной 13 февраля 2017 г., раскрытие обеих из которых включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Область техники

Данное изобретение относится к комбинации кабозантиниба и атезолизумаба для лечения локальных поздних стадий солидных опухолей или метастатических солидных опухолей.

Уровень техники

Многоцелевые ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) представляют собой два системных способа, которые сыграли важную роль в последних достижениях лечения рака за последние несколько лет. Оба класса терапий продемонстрировали широкие клинические эффекты, приводя к новым одобренным вариантам лечения множества типов опухолей, включая почечно-клеточную карциному (ПКК), уротелиальную карциному (УК), меланому, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) и другие. Успех данных типов терапии как отдельных агентов с различными механизмами действия, естественно, привел к заинтересованности в оценке комбинаций ИТК с ИКТИО в поисках дополнительных, возможно синергетических, противораковых клинических эффектов.

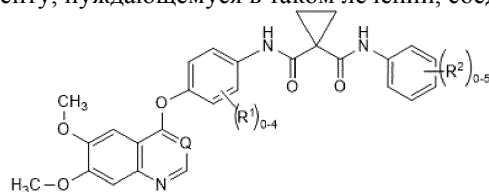
Атезолизумаб (TECENTRIQ®) (Genentech Oncology, дочерняя компания Roche)

Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина (Ig) G1, которое нацелено на лиганд рецептора 1 программированной гибели (PD-L1) и ингибирует взаимодействие между PD-L1 и его рецепторами, рецептором 1 программированной гибели (PD-1) и B7-1 (также известный как CD80), оба из которых функционируют как ингибиторные рецепторы, экспрессированные на Т-лимфоцитах. Он одобрен в Соединенных Штатах и Европейском союзе для лечения пациентов с локальных поздних стадий или метастатической УК после предшествующей платиносодержащей химиотерапии, или тех, кто считается неподходящим для лечения цисплатином (Rosenberg et al. 2016, Loriot et al. 2016). Атезолизумаб также одобрен для пациентов с локальными поздними стадиями или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии (Fehrenbacher et al. 2016; Tecentriq US Prescribing Information; EMA SmPC). Пациенты с мутациями, активирующими рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), или с опухолями, положительными на наличие мутаций в киназе анапластической лимфомы (ALK), также должны получать целевую терапию до приема атезолизумаба. Дополнительно атезолизумаб продемонстрировал клиническую активность при не подвергавшемся лечению и подвергавшемся химиотерапии PD-L1 положительном НМРЛ поздних стадий (Peters et al. 2017) и при ПКК поздних стадий в качестве единственного агента (McDermott et al. 2016), и в комбинации с антителом, нацеленным на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), бевацизумабом (Sznol et al. 2015). Кроме того, атезолизумаб в данное время оценивается в комбинации с энзалутамидом при метастатическом кастрационно-рецидивирующем раке предстательной железы (KRPПЖ; NCT 03016312). Устойчивость к энзалутамиду при КРПЖ связывают с повышенной экспрессией PD-L1 (Bishop et al. 2015), и ранние клинические данные свидетельствуют о том, что терапия ИКТИО может обеспечить клиническую пользу для пациентов с КРПЖ после прогрессирования с энзалутамидом (Graff et al. 2016).

Несмотря на данные достижения, еще есть возможности для улучшения. Также все еще существует потребность в разработке новых системных терапий локальных поздних стадий развития или метастатических солидных опухолей.

Сущность изобретения

Эти и другие потребности удовлетворяются данным изобретением, которое относится к способу лечения локальных поздних стадий солидных опухолей или метастатических солидных опухолей, включающему в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по формуле I



Формула I

или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, причем

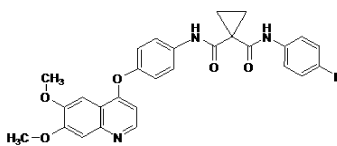
R¹ представляет собой галоген;

R² представляет собой галоген и

Q представляет собой СН или N;

в комбинации с атезолизумабом, где локальные поздние стадии солидных опухолей или метастатические солидные опухоли представляют собой кастрационно-рецидивирующий рак предстательной железы (КРПЖ).

В предпочтительном варианте изобретения соединение формулы I представляет собой соединения 1:



Соединение 1

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретения соединение 1 вводят в виде соли L-яблочной кислоты, или в виде соли D-яблочной кислоты, предпочтительно атезолизумаб вводят внутривенно (в/в), в частности, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и атезолизумаб вводят одновременно или последовательно.

В еще одном варианте осуществления изобретения согласно способу вплоть до и включительно 1200 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или 5 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак, в частности вплоть до и включительно 1200 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 60, 40 или 20 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

В другом варианте осуществления изобретения согласно способу вплоть до и включительно 1100 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или 5 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак, в частности, вплоть до и включительно 1100 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 60, 40 или 20 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

В еще одном варианте осуществления изобретения согласно способу вплоть до и включительно 1000 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или 5 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак, в частности, вплоть до и включительно 1000 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 60, 40 или 20 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

В следующем варианте осуществления изобретения согласно способу вплоть до и включительно 900 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или 5 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак, в частности, вплоть до и включительно 900 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 60, 40 или 20 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и атезолизумаб вводят одновременно или последовательно, в частности, атезолизумаб вводят внутривенно посредством инфузии в течение 60 или 30 мин.

При осуществлении способов согласно изобретению у пациентов, которых лечат указанной комбинацией, наблюдается стабилизация заболевания.

Определения

АКТГ	адренокортикотропный гормон
ААТ	анти-андрогенная терапия
ПЭ	побочный эффект

ПЭОИ	побочный эффект, представляющий особый интерес
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ALK	киназа анапластической лимфомы
ЩФ	щелочная фосфатаза
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АКН	абсолютное количество нейтрофилов
АСТ	аспартатаминотрансфераза
AUC	площадь под кривой зависимости концентрации лекарства в плазме от времени
КД	кровенное давление
СКС	сцинтиграфия костей скелета
АМК	азот мочевины в крови
Ц#Д# (например,	Цикл # День #
ГБТ	грудная/брюшная/тазовая области
ОАК	общий клинический анализ крови
СФП	Свод федеральных постановлений
ДИ	доверительный интервал
ЦНС	центральная нервная система
ПО	полный ответ
КОГ	Комитет по оценке групп
ИРК	индивидуальная регистрационная карта
КРРПЖ	кастрационно-рецидивирующий рак предстательной
КТ	компьютерная томография
ОТКПО	Общая терминология критериев побочных эффектов
ПОТР	Программа оценки терапии рака
CYP	цитохром P450
ddmVAC	дозы метотрексата, винбластина, доксорубина и
ЛПП	лекарственное повреждение печени
ОДТ	ограничивающая дозу токсичность
Про	продолжительность ответа
ТГВ	тромбоз глубоких вен
КЭ	Комитет по этике
ЭКГ	электрокардиограмма
ВКОГ	Восточная объединенная группа онкологов
EGFR	рецептор эпидермального фактора роста
ИКБ	Исполнительный комитет по безопасности
FACS	флуоресцентная сортировка клеток
FDA	Управлением по контролю за пищевыми продуктами и
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
FXa	фактор Xa
ППККИ	Правила проведения качественных клинических
СКФ	скорость клубочковой фильтрации

ЖК	желудочно-кишечный
НЛП	надлежащая лабораторная практика
GnRH	гонадотропин-рилизинг-гормон
МПС	мочеполовая система
HBsAg	поверхностный антиген гепатита В
HCV	вирус гепатита С
HCV Ab	антитело к вирусу гепатита С
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ОР	относительный риск
ФИС	форма информированного согласия
МКУ	Международная конференция по унификации
ИКТИО	ингибитор контрольных точек иммунного ответа
Ig	иммуноглобулин
ИНС	иммуногистохимический
ТМДС	Международный консорциум базы данных по
МНК	Международный нормализованный коэффициент
исПЭ	иммунитет-связанный побочный эффект
КИЭ	Комитет исследовательской этики
НРК	независимая радиологическая комиссия
НКУ	независимое контролирующее учреждение
исСПЭ	иммунитет-связанный серьезный побочный эффект
ПНЛ	первоначально назначенное лечение
в/в	внутривенно
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
БФП	биохимический показатель функции печени
ЛГ	лютеинизирующий гормон
НМГ	низкомолекулярные гепарины
КСМП	клетка-супрессор миелоидного происхождения
МСТРО	Медицинский словарь терминов для регуляторных
ГКГС	главный комплекс гистосовместимости
ИМ	инфаркт миокарда
ММР	репарация ошибочно спаренных оснований
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСН	микросателлитная нестабильность
МСКСС	Мемориальный онкологический центр Слоана-
МРЩЖ	медуллярный рак щитовидной железы
МПД	максимально переносимая доза
НП	не применимо
НВОС	Национальная всеобщая онкологическая сеть
НИР	Национальный институт рака
НО	не оценивается
НС	не сообщается
НСПП	нестероидный противовоспалительный препарат
НМРЛ	немелкоклеточный рак легкого

ОНЧ	остеонекроз челюсти
ЧОО	частота объективного ответа
ОВ	общая выживаемость
ПЗ	прогрессирующее заболевание
PD-1	рецептор 1 запрограммированный смерти
PD-L1	лиганд рецептора 1 запрограммированный смерти
ВБП	выживаемость без прогрессирования
ФК	фармакокинетика
Пор	перорально
ЛПЭ	ладонно-подошвенная эритродизестезия
ИПП	ингибитор протонной помпы
ЧО	частичный ответ
ПСА	простат-специфический антиген
ПВ	протромбиновое время
ЧТВ	частичное время тромбопластина
р/сут	раз в сутки
р/ч/сут	раз через сутки
QTcF	исправленный интервал QT, рассчитанный по формуле
ПМК	почечно-клеточная карцинома
КОСО (1.1)	Критерии оценки ответа солидных опухолей (версия
СОЗЛ	синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии
СИБ	справочная информация по безопасности
РТК	рецепторные тирозинкиназы
СПЭ	серьезный побочный эффект
ПСТА	план статистического анализа
СЗ	стабильное заболевание
МС	Международная система
СДОП	сумма диаметров очагов поражения
SNP	однонуклеотидный полиморфизм
Суд	сумма диаметров
ТЗ	трийодтиронин
Т4	тироксин
ОАМ	опухоль-ассоциированный макрофаг
TBS	сканирование костей с технецием
ПИА	преходящая ишемическая атака
ИТК	ингибитор тирозинкиназы
OMB	ответ момента времени
Treg	регуляторный Т-лимфоцит
ТТГ	тиреотропный гормон
УК	уротелиальная карцинома
ВПН	верхний предел нормы
ОВКМ	отношение белок-креатинин в моче
ЖВУ	желудочковое вспомогательное устройство
VEGF	фактора роста эндотелия сосудов
VEGFR	рецептор фактора роста эндотелия сосудов
Н#Д#	Неделя # День #
WBC	лейкоциты

Подробное описание сущности изобретения

Как указано выше, данное изобретение относится к способу лечения локальной поздних стадий развития или метастатической солидной опухоли, включающему в себя введение соединения по формуле I или соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с атезолизумабом.

Соединение 1 известно по своему химическому названию N-(4-{[6,7-бис(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид и по названию кабозантиниб. CO-METRIQ™ (пероральные капсулы кабозантиниб S-малата) был одобрен 29 ноября 2012 г. Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США для лечения пациентов с прогрессирующим метастатическим медуллярным раком щитовидной железы (МРЩЖ). CABOMETYX™ (пероральные таблетки кабозантиниб S-малата) был одобрен 25 апреля 2016 г. Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США для лечения поздних стадий развития почечно-клеточной карциномы (ПМК) у пациентов, которые ранее проходили антиангиогенную терапию. Кабозантиниб готовят в виде соли L-яблочной кислоты N-(4-{[6,7-бис(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид. WO 2005/030140, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки, раскрывает соединение 1 и описывает способ его получения, и также раскрывает терапевтическую активность данного соединения относительно ингибирования, регуляции и/или модуляции сигнальной трансдукции киназ (результаты анализа, табл. 4, запись 289). В ноябре 2012 г. кабозантиниб был утвержден регуляторными органами в США для лечения прогрессирующего метастазирующего медуллярного рака щитовид-

ной железы. WO 2005/030140 описывает синтез кабозантиниба (Пример 48) и также раскрывает терапевтическую активность данной молекулы относительно ингибирования, регуляции и/или модуляции сигнальной трансдукции киназ (результаты анализа, табл. 4, запись 289). Пример 48 начинается с пункта [0353] в WO 2005/030140. Информация по соединению 1 предоставляется FDA по <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=208692> (последнее обновление 19 декабря 2016 г.) и включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Атезолизумаб известен под названием TECENTRIQ® (Genentech Oncology, дочерняя компания Roche Group). 18 мая 2016 г. атезолизумаб получил официальное одобрение Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США для лечения локальной поздних стадий развития или метастатической уротелиальной карциномы у пациентов, которые имеют: прогрессирование заболевания во время или после платиносодержащей химиотерапии, и прогрессирование заболевания в пределах 12 месяцев неoadъювантного или адъювантного лечения платиносодержащей химиотерапией. 18 октября 2016 г. атезолизумаб получил официальное одобрение Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США для лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), у которых наблюдается прогрессирование заболевания во время или после платиносодержащей химиотерапии.

Информация по атезолизумабу предоставляется FDA по ссылке <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm525780.html> (последнее обновление 19 декабря 2016 г.) и включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

В этих и других вариантах осуществления, соединение формулы I или соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель. В конкретном варианте осуществления, соединение формулы I представляет собой соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединение по формуле I или соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в данном документе, включает как перечисленные соединения, так и отдельные изомеры и смеси изомеров. В каждом случае, соединение формулы I включает в себя фармацевтически приемлемые соли, гидраты и/или сольваты упоминаемых соединений и любых их отдельных изомеров или смесей их изомеров.

В других вариантах осуществления, соединение формулы I или соединение 1 может представлять собой соль (L)-яблочной кислоты (также называемая солью S-яблочной кислоты) или соль (D)-яблочной кислоты (также называемая солью R-яблочной кислоты). Соль яблочной кислоты соединения по формуле I и соединения 1 раскрыта в PCT/US 2010/021194 и заявке на патент США № 61/325095, полное содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки.

В других вариантах осуществления, соединение формулы I может представлять собой соль яблочной кислоты.

В других вариантах осуществления соединение формулы I может представлять собой соль (D)-яблочной кислоты.

В других вариантах осуществления, соединение формулы I может представлять собой соль (L)-яблочной кислоты.

В других вариантах осуществления, соединение 1 может быть солью яблочной кислоты.

В других вариантах осуществления, соединение 1 может быть солью (D)-яблочной кислоты.

В других вариантах осуществления, соединение 1 может быть солью (L)-яблочной кислоты.

В другом варианте осуществления, соль яблочной кислоты представлена в виде кристаллической формы N-1 соли (L)-яблочной кислоты и/или соли (D)-яблочной кислоты соединения 1, как раскрыто в заявке на патент США № 61/325095. См. также WO 2008/083319 о свойствах кристаллических энантиомеров, включая N-2 кристаллические формы соли (L)-яблочной кислоты (также называемая солью S-яблочной кислоты) или соли (D)-яблочной кислоты (также называемая солью R-яблочной кислоты) и/или кристаллические формы N-1 соли (L)-яблочной кислоты (также называемая солью S-яблочной кислоты) или соли (D)-яблочной кислоты (также называемая солью R-яблочной кислоты) соединения 1. Способы приготовления и охарактеризования таких форм полностью описаны в PCT/US 10/21194, который включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

В одном варианте осуществления, соединение формулы I или соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят одновременно (в одно и то же время) или последовательно (одно за другим) с атезолизумабом. В дополнительном варианте осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки, а атезолизумаб вводят один раз в три недели (р3н). В дополнительном варианте осуществления, соединение формулы I или соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят натощак (т.е. без еды) в течение примерно 2 ч до и 1 ч после введения. Соединение по формуле I, или соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно вводят с стаканом воды (примерно 8 унций или 240 мл).

В другом варианте осуществления, соединение формулы I или соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят перорально один раз в сутки в виде таблетки или капсулы.

В другом варианте осуществления, атезолизумаб вводят внутривенно (в/в) один раз в три недели (в течение 3 недель) в виде инфузии.

В другом варианте осуществления, соединение формулы I или соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят перорально в виде его свободного основания или соли яблочной кислоты, в виде капсулы или таблетки.

Количества соединения по формуле I или соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, будут варьироваться. В одном варианте осуществления соединение формулы I или соединения 1, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в виде одной 60 мг таблетки. В другом варианте осуществления количество соединения по формуле I или соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, вводят в виде одной 40 мг таблетки. В другом варианте осуществления количество соединения по формуле I или соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, вводят в виде одной 20 мг таблетки. В каждом из данных вариантов осуществления количество вводимого атезолизумаба составляет 1200 мг, который вводят внутривенно (в/в) в виде инфузии.

В этих и других вариантах осуществления, соединение формулы I или соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят перорально один раз в сутки в виде его свободного основания или в виде соли яблочной кислоты, в виде капсулы или таблетки. В дополнительном варианте осуществления, соединение 1 вводят в виде соли (L)-яблочной кислоты (также называемая солью S-яблочной кислоты) или соль (D)-яблочной кислоты (также называемая солью R-яблочной кислоты). В дополнительном варианте осуществления

[illegible]

ИЛИ

вводят вплоть до и включительно 5 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;

В этих и других вариантах осуществления вводят вплоть до и включительно 1200 мг атезолизумаба один раз каждые три недели (р3н) в комбинации с соединением 1, которое вводят перорально один раз в день натошак, в виде его свободного основания или в виде малатной соли (соль (L)-яблочной кислоты (также называемая солью S-яблочной кислоты) или соль (D)-яблочной кислоты (также называемая солью R-яблочной кислоты)) в виде капсулы или таблетки.

В дополнительном варианте осуществления

[illegible]

В этих и других вариантах осуществления вводят вплоть до и включительно 1100 мг атезолизумаба один раз каждые три недели (р3н) в комбинации с соединением 1, которое вводят перорально один раз в день натошак, в виде его свободного основания или в виде малатной соли (соль (L)-яблочной кислоты (также называемая солью S-яблочной кислоты) или соль (D)-яблочной кислоты (также называемая солью R-яблочной кислоты)) в виде капсулы или таблетки.

[illegible]

В этих и других вариантах осуществления вводят вплоть до и включительно 1000 мг атезолизумаба один раз каждые три недели (р3н) в комбинации с соединением 1, которое вводят перорально один раз в день натошак, в виде его свободного основания или в виде малатной соли (соль (L)-яблочной кислоты (также называемая солью S-яблочной кислоты) или соль (D)-яблочной кислоты (также называемая солью R-яблочной кислоты)) в виде капсулы или таблетки:

[illegible]

В этих и других вариантах осуществления вводят вплоть до и включительно 900 мг атезолизумаба один раз каждые три недели (р3н) в комбинации с соединением 1, которое вводят перорально один раз в

день натошак, в виде его свободного основания или в виде малатной соли (соль (L)-яблочной кислоты (также называемая солью S-яблочной кислоты) или соль (D)-яблочной кислоты (также называемая солью R-яблочной кислоты)) в виде капсулы или таблетки:

вводят вплоть до и включительно 100 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;
 вводят вплоть до и включительно 95 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;
 вводят вплоть до и включительно 90 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;
 вводят вплоть до и включительно 85 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;
 вводят вплоть до и включительно 80 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;
 вводят вплоть до и включительно 75 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;
 вводят вплоть до и включительно 70 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;
 вводят вплоть до и включительно 65 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;
 вводят вплоть до и включительно 60 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;
 вводят вплоть до и включительно 55 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;
 вводят вплоть до и включительно 50 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;
 вводят вплоть до и включительно 45 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;
 вводят вплоть до и включительно 40 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;
 вводят вплоть до и включительно 35 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;
 вводят вплоть до и включительно 30 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;
 вводят вплоть до и включительно 25 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;
 вводят вплоть до и включительно 20 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;
 вводят вплоть до и включительно 15 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;
 вводят вплоть до и включительно 10 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли

или

вводят вплоть до и включительно 5 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;

В других вариантах осуществления вводят 1500 мг, или 1400 мг, или 1300 мг, или 1200 мг, или 1100 мг, или 1000 мг, или 900 мг, или 800 мг, или 700 мг, или 600 мг атезолизумаба один раз каждые три недели (р3н) в комбинации с соединением 1 или его фармацевтически приемлимой солью, в виде готовой формы - таблетки или капсулы, содержащей 60, 40, или 20 мг соединения 1, которое вводят перорально один раз в день натошак, в виде его свободного основания или в виде малатной соли (соль (L)-яблочной кислоты (также называемая солью S-яблочной кислоты) или соль (D)-яблочной кислоты (также называемая солью R-яблочной кислоты))).

В других вариантах осуществления вводят 1300 мг атезолизумаба один раз каждые три недели (р3н) в комбинации с соединением 1 или его фармацевтически приемлимой солью, в виде готовой формы - таблетки или капсулы, содержащей 60, 40, или 20 мг соединения 1, которое вводят перорально один раз в день натошак, в виде его свободного основания или в виде малатной соли (соль (L)-яблочной кислоты (также называемая солью S-яблочной кислоты) или соль (D)-яблочной кислоты (также называемая солью R-яблочной кислоты))).

В других вариантах осуществления вводят 1200 мг атезолизумаба один раз каждые три недели (р3н) в комбинации с соединением 1 в виде готовой формы - таблетки или капсулы, содержащей 60, 40, или 20 мг соединения 1, которое вводят перорально один раз в день натошак, в виде его свободного основания или в виде малатной соли (соль (L)-яблочной кислоты (также называемая солью S-яблочной кислоты) или соль (D)-яблочной кислоты (также называемая солью R-яблочной кислоты))).

В других вариантах осуществления вводят 1100 мг атезолизумаба один раз каждые три недели (р3н) в комбинации с соединением 1 или его фармацевтически приемлимой солью, в виде готовой формы - таблетки или капсулы, содержащей 60, 40, или 20 мг соединения 1, которое вводят перорально один раз в день натошак, в виде его свободного основания или в виде малатной соли (соль (L)-яблочной кислоты (также называемая солью S-яблочной кислоты) или соль (D)-яблочной кислоты (также называемая солью R-яблочной кислоты))).

В другом варианте осуществления, лечение включает в себя введение 1300 мг, или 1200 мг, или 1100 мг атезолизумаба один раз каждые три недели внутривенно в виде внутривенной (в/в) инфузии в комбинации с кабозантинибом (S)-малатом, который вводят перорально, один раз в день натошак в виде таблетки, содержащей кабозантиниб (S)-малат, микрокристаллическую целлюлозу, безводную лактозу, гидроксипропилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния и пленочное покрытие, содержащее гипромеллозу, диоксид титана, триацетин и желтый оксид железа.

В дополнительном варианте осуществления, кабозантиниб (S)-малат вводят в виде таблетированной готовой формы, содержащей примерно

30-32 мас.% кабозантиниба, соли (S)-яблочной кислоты;

38-40 мас.% микрокристаллической целлюлозы;

18-22 мас.% лактозы;

2-4 мас.% гидроксипропилцеллюлозы;

4-8 мас.% кроскармеллозы натрия;

0,2-0,6 мас.% коллоидного диоксида кремния;

0,5-1 мас.% стеарата магния; и дополнительно содержащей материал пленочного покрытия, содержащий гипромеллозу, диоксид титана, триацетин и желтый оксид железа.

В дополнительном варианте осуществления, кабозантиниб (S)-малат вводят в виде таблетированной готовой формы, содержащей примерно (% мас./мас.):

31-32 мас.% кабозантиниба, соли (S)-яблочной кислоты;

39-40 мас.% микрокристаллической целлюлозы;

19-20 мас.% лактозы;

2,5-3,5 мас.% гидроксипропилцеллюлозы;

5,5-6,5 мас.% кроскармеллозы натрия;

0,25-0,35 мас.% коллоидного диоксида кремния;

0,7-0,8 мас.% стеарата магния; и дополнительно содержащей:

3,9-4,1 мас.% материала пленочного покрытия, содержащего гипромеллозу, диоксид титана, триацетин и желтый оксид железа.

В дополнительном варианте осуществления, кабозантиниб (S)-малат вводят в виде таблетированной готовой формы, содержащей 20, 40 или 60 мг кабозантиниба, перорально один раз в сутки натощак.

В дополнительном варианте осуществления, кабозантиниб (S)-малат вводят в виде таблетированной готовой формы, выбранной из группы, состоящей из

Ингредиент	Теоретическое количество (мг/разовая доза)		
	Таблетка 20 мг	Таблетка 40 мг	Таблетка 60 мг
Кабозантиниб (S)-малат	25,34	50,69	76,03
Микрокристаллическая целлюлоза РН-102	31,08	62,16	93,24
Лактоза безводная, 60М	15,54	31,07	46,61
Гидроксипропилцеллюлоза, ЕХГ	2,400	4,800	7,200
Кроскармеллоза натрия	4,800	9,600	14,40
Коллоидный диоксид кремния	0,2400	0,4800	0,7200
Стеарат магния (не бычий)	0,6000	1,200	1,800
Опадрай® желтый (03К92254)	3,200	6,400	9,600
Общая масса таблетки	83,20	166,4	249,6

В дополнительном варианте осуществления кабозантиниб (S)-малат вводят перорально один раз в день.

В дополнительном варианте осуществления количество кабозантиниба (S)-малата, которое вводят перорально один раз в день, составляет 60 мг.

В дополнительном варианте осуществления количество кабозантиниба (S)-малата, которое вводят перорально один раз в день, составляет 40 мг.

В дополнительном варианте осуществления количество кабозантиниба (S)-малата, которое вводят перорально один раз в день, составляет 20 мг.

В дополнительном варианте осуществления кабозантиниб (R)-малат вводят перорально один раз в день.

В дополнительном варианте осуществления количество кабозантиниба (R)-малата, которое вводят перорально один раз в день, составляет 60 мг.

В дополнительном варианте осуществления количество кабозантиниба (R)-малата, которое вводят перорально один раз в день, составляет 40 мг.

В дополнительном варианте осуществления количество кабозантиниба (R)-малата, которое вводят перорально один раз в день, составляет 20 мг.

В другом варианте осуществления соединения 1 вводят перорально в виде его свободного основания или в виде малатной соли (соль (L)-яблочной кислоты (также называемая солью S-яблочной кислоты) или соль (D)-яблочной кислоты (также называемая солью R-яблочной кислоты)) один раз в день в виде таблетки, как предложено в следующей таблице.

Ингредиент	(% масс./масс.)
Соединение 1	25,0–33,3
Микрокристаллическая целлюлоза	в достаточном количестве
Гидроксипропилцеллюлоза	3
Полоксамер	0–3
Кроскармеллоза натрия	6,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5
Стеарат магния	0,5–1,0
Всего	100

В другом варианте осуществления, соединение 1 вводят перорально в виде его свободного основания или в виде малатной соли (соль (L)-яблочной кислоты (также называемая солью S-яблочной кислоты) или соль (D)-яблочной кислоты (также называемая солью R-яблочной кислоты)) один раз в день в виде таблетки как предложено в следующей таблице.

Ингредиент	Теоретическое количество (мг/разовая доза)
Соединение 1	100,0
Микрокристаллическая целлюлоза PH-102	155,4
Лактоза безводная 60M	77,7
Гидроксипропилцеллюлоза, EXF	12,0
Кроскармеллоза натрия	24
Коллоидный диоксид кремния	1,2
Стеарат магния (не бычий)	3,0
Опадрай желтый	16,0
Всего	416

В другом варианте осуществления, соединение 1 вводят перорально в виде его свободного основания или в виде малатной соли (соль (L)-яблочной кислоты (также называемая солью S-яблочной кислоты) или соль (D)-яблочной кислоты (также называемая солью R-яблочной кислоты)) один раз в день в виде таблетки как предложено в следующей таблице.

Ингредиент	Функция	% масс./масс.
Лекарственное вещество кабозантиниб (25% лекарственной нагрузки в виде свободного основания)	Активный ингредиент	31,7
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-102)	Наполнитель	38,9
Лактоза, безводная (60M)	Наполнитель	19,4
Гидроксипропилцеллюлоза (EXF)	Связующее	3,0
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	Разрыхлитель	6,0
Коллоидный диоксид кремния	Средство, способствующее скольжению	0,3
Стеарат магния	Смазывающее средство	0,75
Пленочное покрытие на основе опадрай желтого, которое включает в себя:		
ГПМЦ 2910/гипромеллоза, 6 СП	Пленочное покрытие	4,00
Диоксид титана		
Триацетин		
Оксид железа желтый		

В некоторых вариантах осуществления атезолизумаб вводят путем внутривенной инфузии (в/в), включающей в себя 1200 мг полностью гуманизированного моноклонального антитела изотипа IgG1. Дозировка атезолизумаба, используемого в качестве части комбинированного лечения соединением по формуле I или соединением 1, или его фармацевтически приемлемой солью, например, в виде соли яблочной кислоты, например, соли (L)-яблочной кислоты (также называемая солью S-яблочной кислоты), или соли (D)-яблочной кислоты (также называемая солью R-яблочной кислоты), составляет 1200 мг/20 мл (60 мг/мл) в виде флакона с однократной дозой, которая может быть разбавлена разбавителем -0,9%

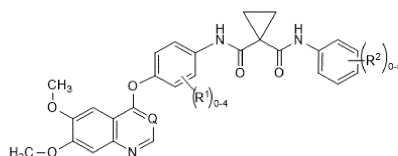
хлоридом натрия только для инъекций, с осторожным перемешиванием путем осторожного переворачивания, и введена пациенту, нуждающемуся в этом, в течение 60 или 30 мин.

Любая из таблетированных готовых форм, предложенных выше, может быть скорректирована в соответствии с дозой соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли по желанию. Таким образом, количество каждого из ингредиентов готовой формы можно пропорционально корректировать для получения таблетированной готовой формы, содержащей различные количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, как это предусмотрено в предыдущих абзацах. В другом варианте осуществления, готовые формы могут содержать 20, 40, 60 или 80 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Варианты осуществления

Изобретение дополнительно определяется следующими неограничивающими вариантами осуществления.

Вариант осуществления 1. Способ лечения локальных поздних стадий развития или метастатических солидных опухолей, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по формуле I



Формула I

или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, причем

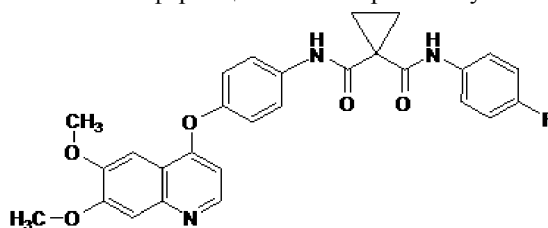
R¹ представляет собой галоген;

R² представляет собой галоген и

Q представляет собой CH или N;

в комбинации с атезолизумабом.

Вариант осуществления 2. Способ по варианту осуществления 1, в котором соединение формулы I представляет собой соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.



Соединение 1

Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 2, в котором соединение 1 вводят в виде соли L-яблочной кислоты.

Вариант осуществления 4. Способ по варианту осуществления 2, в котором соединение 1 вводят в виде соли S-яблочной кислоты.

Вариант осуществления 5. Способ по варианту осуществления 2-4, в котором атезолизумаб вводят внутривенно (в/в).

Вариант осуществления 6. Способ по вариантам осуществления 1-5, в котором локальные поздних стадий развития или метастатические солидные опухоли представляют собой УК, ПМК, КРРПЖ и НМРЛ поздних стадий развития.

Вариант осуществления 7. Способ по вариантам осуществления 2-6, в котором соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и атезолизумаб вводят одновременно или последовательно.

Вариант осуществления 8. Способ по варианту осуществления 6, в котором вплоть до и включительно 1200 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или 5 мг, или соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

Вариант осуществления 9. Способ по варианту осуществления 8, в котором вплоть до и включительно 1200 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 60, 40 или 20 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

Вариант осуществления 10. Способ по варианту осуществления 6, в котором вплоть до и включительно 1100 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или 5 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

Вариант осуществления 11. Способ по варианту осуществления 10, в котором вплоть до и включительно 1100 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 60, 40 или 20 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

Вариант осуществления 12. Способ по варианту осуществления 6, в котором вплоть до и включительно 1000 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или 5 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

Вариант осуществления 13. Способ по варианту осуществления 12, в котором вплоть до и включительно 1000 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 60, 40 или 20 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

Вариант осуществления 14. Способ по варианту осуществления 6, в котором вплоть до и включительно 900 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или 5 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

Вариант осуществления 15. Способ по варианту осуществления 14, в котором вплоть до и включительно 900 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 60, 40 или 20 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

Вариант осуществления 16. Способ по вариантам осуществления 8-15, в котором соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и атезолизумаб вводят одновременно или последовательно.

Вариант осуществления 17. Способ по вариантам осуществления 7-16, в котором атезолизумаб вводят внутривенно посредством инфузии в течение 60 или 30 мин.

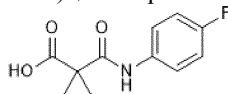
Вариант осуществления 18. Способ по вариантам осуществления 1-17, в котором у пациентов, которых лечат комбинацией, наблюдается полный серологический ответ.

Вариант осуществления 19. Способ по вариантам осуществления 1-17, в котором серологический частичный ответ наблюдается у пациентов, которых лечат комбинацией.

Вариант осуществления 20. Способ по вариантам осуществления 1-17, в котором у пациентов, которых лечат комбинацией, наблюдается стабильное течение заболевания.

Приготовление соединения 1.

Приготовление 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбоновой кислоты (соединение A-1)



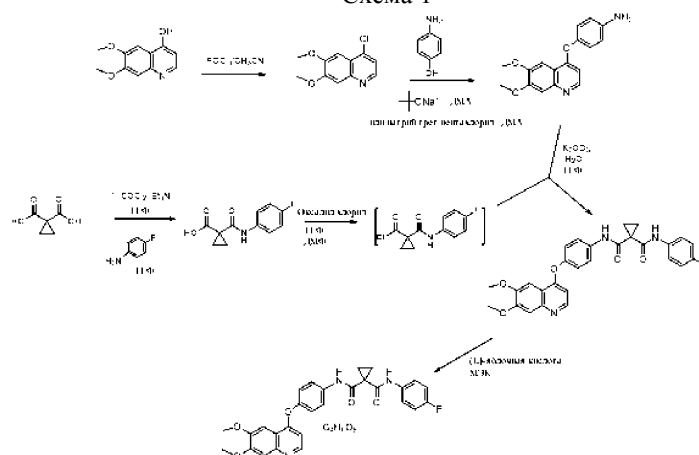
Исходную 1,1-циклопропандикарбоновую кислоту обрабатывали тионилхлоридом (1,05 эквивалента) в примерно 8 объемах изопропилацетата при 25°C в течение 5 ч. Полученную смесь затем обрабатывали раствором 4-фторанилина (1,1 эквивалента) и триэтиламина (1,1 эквивалента) в изопропилацетате (2 объема) в течение 1 часа. Суспензию продукта гасили 5N раствором NaOH (5 объемов) и водную фазу отбрасывали. Органическую фазу экстрагировали 0,5N раствором NaOH (10 объемов), а основной экстракт промывали гептаном (5 объемов) и затем подкисляли 30%-ным раствором HCl, получая суспензию. Соединение A-1 выделяли фильтрованием.

Соединение A-1 готовили в масштабе 1,00 кг с использованием 1,1-циклопропандикарбоновой кислоты в качестве ограничивающего реагента для получения 1,32 кг соединения A-1 (выделенный выход 77%; баланс массы 84%) с чистотой 99,92% (ВЭЖХ) и 100,3% анализа.

Приготовление N-(4-{[6,7-бис(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида (соединение 1) и его соли (L)-яблочной кислоты

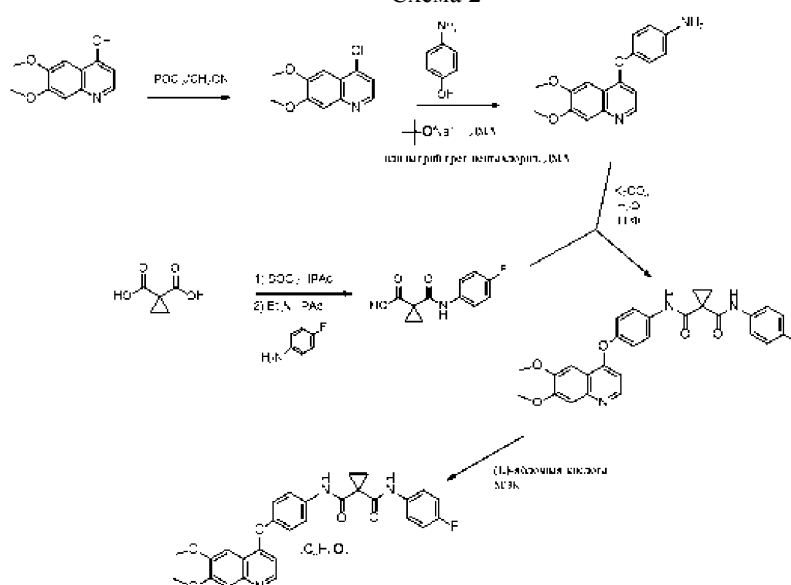
Синтетический путь, который может быть использован для получения N-(4-{[6,7-бис(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида и его соли (L)-яблочной кислоты изображен на схеме 1.

Схема 1



Другой синтетический путь, который может быть использован для получения N-(4-{[6,7-бис(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида и его соли (L)-яблочной кислоты изображен на схеме 2.

Схема 2



Получение 4-хлор-6,7-диметоксихинолина

В реактор последовательно загружали 6,7-диметоксихинолин-4-ол (47,0 кг) и ацетонитрил (318,8 кг). Полученную смесь нагревали до примерно 60°C, и добавляли оксихлорид фосфора (POCl₃, 130,6 кг). После добавления POCl₃ температуру реакционной смеси повышали до примерно 77°C. Реакцию считали завершённой (примерно 13 ч), когда оставалось менее 3% исходного материала, как измерено с помощью включенного в процесс анализа высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Реакционную смесь охлаждали до примерно 2-7°C, а затем гасили в холодном растворе дихлорметана (ДХМ, 482,8 кг), 26% NH₄OH (251,3 кг) и воды (900 л). Полученную смесь нагревали до примерно 20-25°C и фазы разделяли. Органическую фазу фильтровали через слой AW Hyflo Super-Cel NF (Celite; 5,4 кг) и промывали осадок на фильтре ДХМ (118,9 кг). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (282,9 кг) и смешивали с водой (120 л). Фазы разделяли и концентрировали органическую фазу вакуумной перегонкой для удаления растворителя (примерный остаточный объем 95 л). ДХМ (686,5 кг) загружали в реактор, содержащий органическую фазу, и концентрировали вакуумной перегонкой для удаления растворителя (примерный остаточный объем 90 л). Затем загружали метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ, 226,0 кг) и доводили температуру смеси до значения от -20 до -25°C, и выдерживали в течение 2,5 ч с получением твердого осадка, который затем отфильтровывали и промывали н-гептаном (92,0 кг) и сушили на фильтре при примерно 25°C в атмосфере азота с получением указанного в заголовке соединения (35,6 кг).

Получение 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламина

4-аминофенол (24,4 кг), растворенный в N,N-диметилацетамиде (DMA, 184,3 кг), загружали в реактор, содержащий 4-хлор-6,7-диметоксихинолин (35,3 кг), трет-бутоксид натрия (21,4 кг) и DMA (167,2 кг) при 20-25°C. Эту смесь затем нагревали до 100-105°C в течение примерно 13 ч. После того как реак-

ция была сочтена завершённой, как было определено с помощью включенного в процесс анализа ВЭЖХ (оставалось меньше чем 2% исходного материала), содержимое реактора охлаждали до 15-20°C и воду (предварительно охлажденную до 2-7°C, 587 л) загружали со скоростью, поддерживающей температуру от 15 до 30°C. Полученный твердый осадок отфильтровывали, промывали смесью воды (47 л) и DMA (89,1 кг) и, наконец, промывали водой (214 л). Затем осадок на фильтре сушили при температуре примерно 25°C на фильтре с получением неочищенного 4-(6,7-диметоксифениламин-4-илокси)фениламина (влажность 59,4 кг, сухость 41,6 кг в расчете из LOD). Неочищенный 4-(6,7-диметоксифениламин-4-илокси)фениламин кипятили с обратным холодильником (около 75°C) в смеси тетрагидрофурана (ТГФ, 211,4 кг) и DMA (108,8 кг) в течение примерно 1 ч, а затем охлаждали до 0-5°C и выдерживали в течение примерно 1 ч, после чего отфильтровывали твердое вещество, промывали ТГФ (147,6 кг) и сушили на фильтре под вакуумом при примерно 25°C с получением 4-(6,7-диметоксифениламин-4-илокси)фениламина (34,0 кг).

Альтернативное получение 4-(6,7-диметоксифениламин-4-илокси)фениламина

4-хлор-6,7-диметоксифениламин (34,8 кг) и 4-аминофенол (30,8 кг), и трет-пентоксид натрия (1,8 эквивалента) 88,7 кг, 35 мас.% в ТГФ) загружали в реактор, затем добавляли N,N-диметилацетамид (DMA, 293,3 кг). Эту смесь затем нагревали до 105-115°C в течение примерно 9 ч. После того как реакция была сочтена завершённой, как было определено с помощью включенного в процесс анализа ВЭЖХ (оставалось меньше чем 2% исходного материала), содержимое реактора охлаждали при 15-25°C и добавляли воду (315 кг) в течение 2 ч, поддерживая температуру 20-30°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при 20-25°C. Неочищенный продукт собирали фильтрацией и промывали смесью 88 кг воды и 82,1 кг DMA, затем 175 кг воды. Продукт сушили на фильтре-влагоотделителе в течение 53 ч. LOD показал менее 1 мас./мас.%.

В альтернативном способе, использовали 1,6 эквивалента трет-пентоксида натрия и повышали температуру реакции до 110-120°C. Кроме того, температуру охлаждения повышали до 35-40°C, а начальную температуру добавления воды доводили до 35-40°C с допустимой экзотермией до 45°C.

Получение 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонилхлорида

Оксалилхлорид (12,6 кг) добавляли к раствору 1-(4-фторфенилкарбамоил)-циклопропанкарбонической кислоты (22,8 кг) в смеси ТГФ (96,1 кг) и N, N-диметилформамида (ДМФА; 0,23 кг) с такой скоростью, чтобы температура смеси не превышала 25°C. Полученный раствор использовали на следующей стадии без дополнительной обработки.

Альтернативное получение 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонилхлорида

В реактор загружали 1-(4-фторфенилкарбамоил)-циклопропанкарбоническую кислоту (35 кг), 344 г ДМФА и 175 кг ТГФ. Реакционную смесь доводили до 12-17°C, а затем к реакционной смеси добавляли 19,9 кг оксалилхлорида в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 12-17°C в течение 3-8 ч. Полученный раствор использовали на следующей стадии без дополнительной обработки.

Получение циклопропан-1,1-дикарбонической кислоты [4-(6,7-диметоксифениламин-4-илокси)фенил]амид (4-фторфенил)амид

Раствор из предыдущей стадии, содержащий 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонилхлорид, добавляли к смеси соединения 4-(6,7-диметоксифениламин-4-илокси)-фениламина (23,5 кг) и карбоната калия (31,9 кг) в ТГФ (245,7 кг) и воде (116 л) с такой скоростью, чтобы температура смеси не превышала 30°C. По завершении реакции (примерно 20 мин) добавляли воду (653 л). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение примерно 10 ч, в результате чего продукт выпал в осадок. Продукт выделяли фильтрацией, промывали предварительно полученным раствором ТГФ (68,6 кг) и воды (256 кг) и сушили сначала на фильтре в атмосфере азота при около 25°C, а затем при около 45°C под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (41,0 кг, 38,1 кг, расчет на основании LOD).

Альтернативное получение циклопропан-1,1-дикарбонической кислоты [4-(6,7-диметоксифениламин-4-илокси)фенил]амид (4-фторфенил)амид

В реактор загружали 4-(6,7-диметоксифениламин-4-илокси)фениламин (35,7 кг, 1 экв.), затем 412,9 кг ТГФ. К реакционной смеси добавляли раствор K₂CO₃ (48,3 кг) в воде (169 кг). Раствор хлорангидрида, описанный выше в альтернативном способе получения 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонилхлорида, переносили в реактор, содержащий 4-(6,7-диметоксифениламин-4-илокси)фениламин, поддерживая температуру между 20-30°C в течение минимум 2 ч. Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение минимум 3 ч. Затем температуру реакционной смеси доводили до 30-25°C и смесь перемешивали. Перемешивание прекращали и оставляли разделяться фазы смеси. Нижнюю водную фазу удаляли и отбрасывали. К оставшейся верхней органической фазе добавляли воду (804 кг). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 15-25°C в течение минимум 16 ч.

Продукт выпал в осадок. Продукт отфильтровали и промыли смесью воды (179 кг) и ТГФ (157,9 кг) двумя порциями. Неочищенный продукт сушили под вакуумом в течение по меньшей мере 2 ч. Затем высушенный продукт растворяли в ТГФ (285,1 кг). Полученную суспензию переносили в реакционный

сосуд и перемешивали до превращения суспензии в прозрачный (растворенный) раствор, который требовал нагревания до 30-35°C в течение примерно 30 мин. Затем к раствору добавляли воду (456 кг), а также этанол SDAG-1 (20 кг, этанол, денатурированный метанолом в течение 2 ч). Смесь перемешивали при 15-25°C в течение по меньшей мере 16 ч. Продукт отфильтровывали и промывали смесью воды (143 кг и 126,7 кг) и ТГФ (143 кг) двумя порциями. Продукт сушили при максимальной температуре 40°C.

В альтернативном способе, температуру реакции при образовании хлорангидрида доводили до 10-15°C. Температуру перекристаллизации меняли с 15-25°C на 45-50°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до 15-25°C в течение 2 ч.

Получение циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты [4-(6,7-диметоксифенил)-4-илокси]фенил]амид(4-фторфенил)амида, кабозантиниба соли (L)-яблочной кислоты

[4-(6,7-Диметоксифенил)-4-илокси]фенил]амид(4-фторфенил)амида циклопропан-1,1-дикарбоновую кислоту (13,3 кг), L-яблочную кислоту (4,96 кг), метилэтилкетон (МЭК; 188,6 кг) и воду (37,3 кг) загружали в реактор и нагревали смесь до кипения с обратным холодильником (около 74°C) в течение примерно 2 ч. Температуру реактора понижали до 50-55°C и отфильтровывали содержимое реактора. Указанные последовательные стадии, описанные выше, повторяли еще два раза, исходя из таких же количеств циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты [4-(6,7-диметоксифенил)-4-илокси]фенил]амид(4-фторфенил)амида (13,3 кг), L-яблочной кислоты (4,96 кг), МЭК (198,6 кг) и воды (37,2 кг). Объединенный фильтрат азеотропно сушили при атмосферном давлении, используя МЭК (1133,2 кг) (остаточный объем примерно 711 л; KF < 0,5% мас./мас.) при примерно 74°C. Температуру содержимого реактора понижали до 20-25°C и выдерживали в течение примерно 4 ч с получением твердого осадка, который отфильтровывали, промывали МЭК (448 кг) и сушили под вакуумом при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (45,5 кг).

Альтернативное получение циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты [4-(6,7-диметоксифенил)-4-илокси]фенил]амид

(4-фторфенил)амид, соли (L)-яблочной кислоты [4-(6,7-диметоксифенил)-4-илокси]фенил]амид(4-фторфенил)амида циклопропан-1,1-дикарбоновую кислоту (47,9 кг), L-яблочную кислоту (17,2 кг), метилэтилкетон (658,2 кг) и воду (129,1 кг) загружали в реактор и смесь нагревали до 50-55°C в течение примерно от 1-3 ч, а затем до 55 до 60°C в течение дополнительных 4-5 ч. Смесь очищали фильтрацией через картридж 1 мкм. Температуру реактора доводили до 20-25°C и перегоняли под вакуумом с давлением вакуума 150-200 мм рт.ст. с максимальной температурой рубашки 55°C до объема 558-731 л.

Вакуумную перегонку проводили еще два раза с загрузкой 380 и 380,2 кг метилэтилкетона соответственно. После третьей дистилляции объем партии доводили до 18 об./масс. [4-(6,7-диметоксифенил)-4-илокси]фенил]амид(4-фторфенил)амида циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты, загружая метилэтилкетон (159,9 кг) с получением общего объема 880 л. Проводили дополнительную вакуумную дистилляцию, добавляя метилэтилкетон (245,7 кг). Реакционную смесь оставляли при умеренном перемешивании при 20-25°C на по меньшей мере 24 ч. Продукт отфильтровывали и промывали метилэтилкетона (415,1 кг) тремя порциями. Продукт сушили под вакуумом с температурой рубашки, установленной на 45°C.

В альтернативном способе порядок добавления изменяли, так что раствор L-яблочной кислоты (17,7 кг), растворенной в воде (129,9 кг), добавляли к [4-(6,7-диметоксифенил)-4-илокси]фенил]амид(4-фторфенил)амиду циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (48,7 кг) в метилэтилкетоне (673,3 кг).

Кабозантиниб (XL184) является высокоактивным ингибитором множества рецепторных тирозинкиназ (RTK), которые, как известно, играют важную роль в пролиферации опухолевых клеток и/или неоваскуляризации опухоли, включая MET, рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), AXL и RET. Повышенная экспрессия MET и AXL вовлечена в развитие устойчивости к ингибиторам VEGFR в доклинических моделях нескольких видов рака (Shojaei et al. 2010, Zhou et al. 2015, Sennino et al. 2012, Ciamporcerio et al. 2015). Кроме того, мишени кабозантиниба вовлечены в стимуляцию опухолевой иммунной супрессии, включая TYRO3, MER и AXL (семейство киназ макрофагов, связанных с опухолью (TAM)). Капсулы кабозантиниба (140 мг) одобрены для лечения прогрессирующего метастатического медуллярного рака щитовидной железы (MTC) в США и Европейском союзе (Elisei et al. 2013; Cometriq™ US PI и EMA SmPC).

Таблетки кабозантиниба (60 мг) одобрены в Соединенных Штатах и Европейском союзе для лечения поздних стадий развития ПМК после предшествующей антиангиогенной/VEGFR-направленной терапии (Choueiri et al. 2016, Cabometyx™ US PI и EMA SmPC). Кабозантиниб также указан в качестве рекомендуемой терапии у пациентов с нелеченной ПМК среднего и низкого риска (NCCN 2017), и в данное время рассматривается регулирующими органами США и Европейского Союза на основании статистически улучшенной выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с сунитинибом (Choueiri et al. [J Clin Oncol] 2017, Choueiri et al. [Ann Oncol] 2017).

Кабозантиниб (60 мг) также продемонстрировал клиническую активность в фазе 2 исследования субъектов с рецидивирующей или трудно поддающейся лечению метастатической УК (Apolo et al. [J Clin Oncol] 2016) и в фазе 3 исследования субъектов с КРПРЖ после предшествующей доцетакселевой и антиандрогенной (против рецептора) терапии (Smith et al. 2016). Хотя первичный измеряемый параметр

общей выживаемости (ОВ) в исследовании КРРПЖ фазы 3 не был достигнут, лечение кабозантинибом привело к значительному улучшению ВБП, по сравнению с преднизолоном, и другим клинически положительным эффектам и изменениями по биомаркерах, например улучшению ответа по скинтиграфии костей скелета (BSR) и по маркерах ремоделирования костей, снижению частоты возникновения заболеваний, связанных с скелетом, а также уменьшению циркулирующих опухолевых клеток. Обнадеживающая клиническая активность кабозантиниба также наблюдалась в ранних фазах нескольких клинических испытаний при НМРЛ поздних стадий развития (Drilon et al. 2016, Neal et al. 2016, Hellerstedt et al. 2012, Wakelee et al. 2017; Schoffski et al. 2017). Частота объективного ответа (ЧОО) у сильно предварительно обработанных не отобранных НМРЛ составляла примерно 10 и 28% в RET-реорганизованных НМРЛ. Медианное ВБП и медианное ОВ были сопоставимы со стандартной химиотерапией в данной популяции пациентов (Alimta [пеметрексед] US PI, Taxotere [доцетаксел] US PI).

Доклинические исследования (Kwilas et al. 2014, Song et al. 2015, Lu et al. 2017) и клинические наблюдения за циркулирующими иммуносупрессивными клетками и эффекторными иммунными клетками (Apolo et al. 2014) позволяют предположить, что кабозантиниб способствует формированию иммуннопермиссивной среды путем ингибирования иммунномодулирующих мишеней на иммунных клетках. Это может предоставить возможность для синергетических эффектов от комбинированного лечения с помощью ИКТИО. В продолжающемся исследовании фазы 1 относительно злокачественных заболеваний мочевого пузыря (МП) системы кабозантиниба оценивали в комбинации с ИКТИО ниволумабом - моноклональным антителом к PD-1. Была завершена стадия повышения дозы, и не сообщалось о какой-либо токсичности, ограничивающей дозу (ОДТ).

Рекомендованная доза для фазы 2 (R2PD) была определена как 40 мг в сутки (р/сут) для кабозантиниба в комбинации с 3 мг/кг ниволумаба (внутривенно (в/в), каждые две недели (р2н)). На момент окончания сбора данных 400 составляла 39% среди различных типов опухолей МПС. Среди субъектов с УК было зарегистрировано 44% 400, и среди девяти зарегистрированных КРРПЖ 67% достигли стабильного состояния течения заболевания, а один субъект имел частичный ответ (Nadal et al 2017). Комбинация кабозантиниба с ИКТИО может также обеспечить стратегию для преодоления устойчивости к терапии ИКТИО. Такое заключение основано на недавнем наблюдении в клиническом исследовании, где повторное лечение с помощью ИКТИО в комбинации с ситратинибом VEGFR-ИТК, который имеет профиль мишеней, подобный кабозантинибу, привело к отмене существующей устойчивости к ИКТИО у пациентов с НМРЛ (Leal et al. 2017). Эти результаты дают возможность предполагать, что комбинирование ИКТИО с кабозантинибом может обуславливать микроокружение опухоли, которое способствует повторной сенсibilизации к терапии ИКТИО после предшествующего прогрессирования на ИКТИО.

Стадия повышения дозы текущего исследования (XL184-021) была начата и продолжается для субъектов с УК или ПКК поздних стадий развития. В Группе 1 на стадии повышения дозы не было выявлено никаких ОДТ для комбинации 40 мг кабозантиниба р/сут и 1200 мг атезолизумаба р3н. В данное время Группа 2 проходит оценку по комбинации 60 мг кабозантиниба р/сут и 1200 мг атезолизумаба р3н. После того, как была установлена рекомендуемая доза кабозантиниба для комбинированной терапии с стандартной дозой атезолизумаба, стадия расширения в опухолеспецифических группах УК, ПКК, КРРПЖ и НМРЛ будет зарегистрирована для дополнительной оценки безопасности и эффективности данной комбинации при таких опухолевых симптомах.

Пример 1. Краткое изложение экспериментального клинического испытания по изучению комбинации кабозантиниба (XL184) с атезолизумабом у субъектов с локальными поздними стадиями развития или метастатическими солидными опухолями, такими как УК, ПКК, КРРПЖ и НМРЛ поздних стадий развития

Обоснование

Многоцелевые ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) представляют собой два системных способа, которые сыграли важную роль в последних достижениях противоракового лечения за последние несколько лет. Оба класса терапий продемонстрировали широкие клинические эффекты, приводя к новым одобренным вариантам лечения множества типов опухолей, включая почечно-клеточную карциному (ПКК), уротелиальную карциному (УК), меланому, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) и другие. Успех данных типов терапии как отдельных агентов с различными механизмами действия, естественно, привел к заинтересованности в оценке комбинаций ИТК с ИКТИО в поисках дополнительных, возможно, синергетических, противораковых клинических эффектов.

Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина (Ig) G1, которое нацелено на лиганд рецептора 1 программированной гибели (PD-L1), и ингибирует взаимодействие между PD-L1 и его рецепторами, рецептором 1 программированной гибели (PD-1) и B7-1 (также известный как CD80), оба из которых функционируют как ингибиторные рецепторы, экспрессируемые на Т-лимфоцитах. Он одобрен в Соединенных Штатах и Европейском союзе для лечения пациентов с локальной поздней стадией развития или метастатической УК после предшествующей платиносодержащей химиотерапии, или тех, кто считается неподходящим для лечения цисплатином (Rosenberg et al. 2016, Loriot et al. 2016). Атезолизумаб также одобрен для пациентов с локальным поздних стадий раз-

вития или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии (Fehrenbacher et al. 2016; Tecentriq US Prescribing Information; EMA SmPC). Пациенты с мутациями, активирующими рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), или с опухолями, положительными на наличие мутаций в киназе анапластической лимфомы (ALK), также должны получать целевую терапию до приема атезолизумаба. Дополнительно, атезолизумаб продемонстрировал клиническую активность при не подвергавшемся лечению и подвергавшемся химиотерапии PD-L1 положительном НМРЛ поздних стадий (Peters et al. 2017) и при ПКК поздних стадий в качестве единственного агента (McDermott et al. 2016), и в комбинации с антителом, нацеленным на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), бевацизумабом (Sznol et al. 2015). Кроме того, атезолизумаб в данное время оценивается в комбинации с энзалутамидом при метастатическом кастрационно-рецидивирующем раке предстательной железы (КРРПЖ; NCT 03016312). Устойчивость к энзалутамиду при КРРПЖ связывают с повышенной экспрессией PD-L1 (Bishop et al. 2015), и ранние клинические данные свидетельствуют о том, что терапия ИКТИО может обеспечить клиническую пользу для пациентов с КРРПЖ после прогрессирования с энзалутамидом (Graff et al. 2016).

Кабозантиниб (XL184) является высокоактивным ингибитором множества рецепторных тирозинкиназ (RTK), которые, как известно, играют важную роль в пролиферации опухолевых клеток и/или неоваскуляризации опухоли, включая MET, рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), AXL и RET. Повышенная экспрессия MET и AXL вовлечена в развитие устойчивости к ингибиторам VEGFR в доклинических моделях нескольких видов рака (Shojaei et al. 2010, Zhou et al. 2015, Sennino et al. 2012, Ciamporcero et al. 2015). Кроме того, мишени кабозантиниба вовлечены в стимуляцию опухолевой иммунной супрессии, включая TYRO3, MER и AXL (семейство киназ макрофагов, связанных с опухолью (TAM)). Капсулы кабозантиниба (140 мг) одобрены для лечения прогрессирующего метастатического медуллярного рака щитовидной железы (МТК) в США и Европейском союзе (Elisei et al. 2013; CometriqTM US PI и EMA SmPC).

Таблетки кабозантиниба (60 мг) одобрены в Соединенных Штатах и Европейском союзе для лечения поздних стадий развития ПКК после предшествующей антиангиогенной/VEGFR-направленной терапии (Choueiri et al. 2016, CabometyxTM US PI и EMA SmPC). Кабозантиниб также указан в качестве рекомендуемой терапии у пациентов с нелеченной ПКК среднего и низкого риска (NCCN 2017), и в данное время рассматривается регулирующими органами США и Европейского Союза на основании статистически улучшенной выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с сунитинибом (Choueiri et al. [J Clin Oncol] 2017, Choueiri et al. [Ann Oncol] 2017).

Кабозантиниб (60 мг) также продемонстрировал клиническую активность в фазе 2 исследования субъектов с рецидивирующей или трудно поддающейся лечению метастатической УК (Apolo et al. [J Clin Oncol] 2016) и в фазе 3 исследования субъектов с КРРПЖ после предшествующей доцетаксельной и антиандрогенной (против рецептора) терапии (Smith et al. 2016). Хотя первичный измеряемый параметр общей выживаемости (ОВ) в исследовании КРРПЖ фазы 3 не был достигнут, лечение кабозантинибом привело к значительному улучшению ВБП, по сравнению с преднизолоном, и другим клинически положительным эффектам и изменениями по биомаркерам, например, улучшению ответа по скинтиграфии костей скелета (BSR) и по маркерах ремоделирования костей, снижению частоты возникновения заболеваний, связанных с скелетом, а также уменьшению циркулирующих опухолевых клеток. Обнадеживающая клиническая активность кабозантиниба также наблюдалась в ранних фазах нескольких клинических испытаний при НМРЛ поздних стадий развития (Drilon et al. 2016, Neal et al. 2016, Hellerstedt et al. 2012, Wakelee et al. 2017; Schoffski et al. 2017). Частота объективного ответа (ЧОО) у сильно предварительно обработанных не отобранных НМРЛ составляла примерно 10 и 28% в RET-реорганизованных НМРЛ. Медианное ВБП и медианное ОВ были сопоставимы со стандартной химиотерапией в данной популяции пациентов (Alimta [пеметрексед] US PI, Taxotere [доцетаксел] US PI).

Доклинические исследования (Kwilas et al. 2014, Song et al. 2015, Lu et al. 2017) и клинические наблюдения за циркулирующими иммуносупрессивными клетками и эффекторными иммунными клетками (Apolo et al. 2014) позволяют предположить, что кабозантиниб способствует формированию иммунопермиссивной среды путем ингибирования иммунномодулирующих мишеней на иммунных клетках. Это может предоставить возможность для синергетических эффектов от комбинированного лечения с помощью ИКТИО. В продолжающемся исследовании фазы 1 относительно злокачественных заболеваний мочеполовой (МП) системы кабозантиниб оценивали в комбинации с ИКТИО ниволумабом - моноклональным антителом к PD-1. Была завершена стадия повышения дозы, и не сообщалось о какой-либо токсичности, ограничивающей дозу (ОДТ).

Рекомендованная доза для фазы 2 (R2PD) была определена как 40 мг в сутки (р/сут) для кабозантиниба в комбинации с 3 мг/кг ниволумаба (внутривенно (в/в), каждые две недели (р2н)). На момент окончания сбора данных ЧОО составляла 39% среди различных типов опухолей МПС. Среди субъектов с УК было зарегистрировано 44% ЧОО, и среди девяти зарегистрированных КРРПЖ 67% достигли стабильного состояния течения заболевания, а один субъект имел частичный ответ (Nadal et al. 2017). Комбинация кабозантиниба с ИКТИО может также обеспечить стратегию для преодоления устойчивости к терапии ИКТИО. Такое заключение основано на недавнем наблюдении в клиническом исследовании, где повторное лечение с помощью ИКТИО в комбинации с ситраватинибом VEGFR-ИТК, который имеет

профиль мишеней, подобный кабозантинибу, привело к отмене существующей устойчивости к ИКТИО у пациентов с НМРЛ (Leal et al. 2017). Эти результаты дают возможность предполагать, что комбинирование ИКТИО с кабозантинибом может обуславливать микроокружение опухоли, которое способствует повторной сенсибилизации к терапии ИКТИО после предшествующего прогрессирования на ИКТИО.

Стадия повышения дозы текущего исследования (XL184-021) была начата и продолжается для субъектов с УК или ПКК поздних стадий развития. В Группе 1 на стадии повышения дозы не было выявлено никаких ОДТ для комбинации 40 мг кабозантиниба р/сут и 1200 мг атезолизумаба р3н. В данное время Группа 2 проходит оценку по комбинации 60 мг кабозантиниба р/сут и 1200 мг атезолизумаба р3н. После того, как была установлена рекомендуемая доза кабозантиниба для комбинированной терапии с стандартной дозой атезолизумаба, стадия расширения в опухолеспецифических группах УК, ПКК, КРРПЖ и НМРЛ будет зарегистрирована для дополнительной оценки безопасности и эффективности данной комбинации при таких опухолевых симптомах.

Цели

Стадия повышения дозы:

Основная цель заключается в следующем: Определить максимальную переносимую дозу (МПД) и/или рекомендуемую дозу и график для последующей стадии расширения ежесуточного перорального приема кабозантиниба у субъектов с солидными опухолями при приеме в комбинации с атезолизумабом.

Вторичная цель заключается в следующем: Оценить фармакокинетику в плазме (ФК) ежесуточного перорального приема кабозантиниба у пациентов с солидными опухолями при применении в комбинации с атезолизумабом.

Оценить безопасность комбинированной терапии путем оценки частоты и тяжести несерьезных побочных эффектов (ПЭ) и серьезных побочных эффектов (СПЭ), в том числе связанных с иммунитетом побочных эффектов (исПЭ) и побочных эффектов, представляющих особый интерес (ПЭОИ).

Исследовательская цель заключается в следующем: Корреляция анализов иммунных клеток, опухолевых клеток и биомаркеров крови с клиническим исходом

Стадия расширения:

Основная цель и измеряемый параметр являются следующими:

Оценить предварительную эффективность путем оценки ЧОО, оцениваемого Исследователем по Критериям Оценки Ответа для солидных опухолей (версия 1.1) (КООСО 1.1)

Вторичная цель заключается в следующем:

Оценить безопасность комбинированной терапии путем оценки частоты и тяжести несерьезных ПЭ и СПЭ, включая исПЭ и ПЭОИ.

Исследовательские цели и измеряемые параметры:

ЧОО, оцененная исследователем в соответствии с модифицированным КООСО для иммунного ответа.

Продолжительность ответа (ПрО), оцененная исследователем в соответствии с КООСО 1.1

Выживаемость без прогрессирования, оцененная исследователем в соответствии с КООСО 1.1

Общая выживаемость

Корреляция анализов иммунных клеток, опухолевых клеток и биомаркеров крови с клиническим исходом

Изменения в инфильтрации опухоли и/или гистологии или другие молекулярные изменения, определенные по необязательной биопсии опухоли.

Дополнительно оценить фармакокинетику в плазме (ФК) ежесуточного перорального приема кабозантиниба у пациентов с солидными опухолями при применении в комбинации с атезолизумабом.

Только для КРРПЖ: изменения в простатспецифическом антигене (ПСА) и оценка состояния репарации ошибочно спаренных оснований (MMR) и микросателлитной нестабильности (MSI)

План клинического исследования

Это многоцентровое открытое исследование фазы 1b для оценки безопасности, переносимости, предварительной эффективности и ФК кабозантиниба, принимаемого в комбинации с атезолизумабом, у пациентов с УК, ПКК, КРРПЖ и НМРЛ поздних стадий развития.

Данное исследование состоит из двух стадий:

Стадия повышения дозы: для определения графика приема и МПД и/или рекомендуемой дозы кабозантиниба на стадии расширения при применении в комбинации с стандартной схемой дозирования атезолизумаба (инфузия 1200 мг, один раз в 3 недели). Для оценки будут рассмотрены три уровня суточной дозы таблетки кабозантиниба: 20, 40 и 60 мг. Субъекты будут добавляться в группы повышения из 3-6 субъектов, используя схему "3 плюс 3", и дозирование будет начато с уровня дозы 40 мг кабозантиниба. Субъекты с УК или ПКК поздних стадий развития будут соответствовать критериям групп повышения дозы, и группы могут содержать комбинацию субъектов с такими типами опухолей. На данном этапе решение об открытии новой группы будет приниматься Комитетом по оценке групп (КОГ), если все субъекты в текущей группе принимали атезолизумаба по меньшей мере 21 день после первой дозы (определяется как период оценки ОДТ). Все имеющиеся данные о безопасности и ФК будут учитываться при принятии решения об увеличении или уменьшении дозы в следующей группе или при расширении

текущей группы. МПД кабозантиниба будет определяться как наивысший оцененный уровень дозы, при котором не более чем у 1 из 6 пациентов наблюдается ОДТ. Рекомендованная доза и график для стадии расширения будут определяться КОГ на основе ОДТ и другой соответствующей информации по безопасности.

Относительный уровень дозы	Кабозантиниб	Атезолизумаб
2	60 мг перорально раз в сутки	1200 мг в/в р3н
1	40 мг перорально раз в сутки	1200 мг в/в р3н
-1	20 мг перорально раз в сутки	1200 мг в/в р3н

в/в - внутривенно; р3н - раз в три недели

Токсичность, ограничивающая дозу, будет определена КОГ при рассмотрении всех имеющихся данных и определена как любое из следующего, происходящего в течение периода оценки ОДТ.

Любой связанный ПЭ, который, по мнению КОГ, имеет потенциальное клиническое значение, так что дальнейшее повышение дозы кабозантиниба может подвергнуть субъектов неприемлемому риску.

Любой связанный ПЭ $\geq$ 3-ей степени, который является неожиданным по степени тяжести и/или продолжительности по сравнению с известными профилями безопасности кабозантиниба и атезолизумаба при использовании в качестве отдельных агентов, и с которым нельзя справиться путем модификации дозы (уменьшения или прерывания) и адекватной поддерживающей терапии, и требует долговременного прекращения приема кабозантиниба и/или атезолизумаба.

Неспособность принять $\geq$ 75% от общей запланированной дозы кабозантиниба в течение периода оценивания ОДТ из-за связанного с лечением ПЭ, приводящего к снижению дозы и/или перерывам.

Субъекты, находящиеся на стадии повышения дозы, будут получать лечение в рамках исследования по одному из двух графиков дозирования: стандартному графику дозирования или вводимому графику дозирования кабозантиниба. Стадия повышения дозы будет начата с использованием стандартного графика дозирования. Вводный график дозирования кабозантиниба может быть использован по запросу КОГ, если после оценки стандартного графика дозирования не определена рекомендуемая доза стадии расширения.

Стандартный график дозирования: Начальные группы повышения дозы будут придерживаться комбинированной схемы согласно "Стандартному графику дозирования" с первой инфузией атезолизумаба, назначенной в тот же день, что и первая доза кабозантиниба (в Цикле 1 День 1 [Ц1Д1]).

Вводный график дозирования кабозантиниба: Если анализ данных по безопасности для всех зарегистрированных субъектов, придерживавшихся стандартной схемы дозирования, не предоставляет рекомендованной дозы для стадии расширения, КОГ может принять решение о регистрации дополнительных групп, получавших лечение согласно "вводному графику дозирования кабозантиниба". Субъекты в данных группах получают первую инфузию атезолизумаба в Ц2Д1 через 21 день после первой дозы отдельно взятого агента кабозантиниба (такие же возможные уровни дозы, как описано выше). Субъекты будут оцениваться только на наличие ОДТ в течение 21-дневного периода после получения первой инфузии атезолизумаба (период оценки ОДТ). Эти группы будут зарегистрированы в соответствии со стратегией "3+3", описанной выше, но КОГ может зачислять субъектов на один или большее количество уровней дозы, чтобы гарантировать, что достаточное количество субъектов достигнет периода оценки ОДТ, все еще получая назначенную для группы дозу (т.е., не испытывали снижения дозы при вводимом графике дозирования кабозантиниба). Введение первой дозы атезолизумаба не должно происходить, пока лечение кабозантинибом прерывается; начало цикла 2 следует отложить до тех пор, пока лечение кабозантинибом не возобновится, не будет хорошо переносимым, и исследователь установит, что атезолизумаб может быть введен безопасно. Субъекты, которые прекратили лечение кабозантинибом во время цикла 1 согласно вводимому графику дозирования кабозантиниба, не будут иметь права на прием атезолизумаба во время исследования. Цель данного графика дозирования - помочь КОГ оценить, могли бы субъекты улучшить переносимость комбинации кабозантиниба и атезолизумаба, если бы сначала была предоставлена возможность оптимизировать их переносимость только к кабозантинибу в течение трехнедельного вводного периода. Таким образом, КОГ будет учитывать данные о безопасности из всех групп повышения дозы при определении рекомендуемой дозы и графика стадии расширения.

Стадия расширения: После того, как КОГ определит рекомендуемую дозу и график введения кабозантиниба в комбинации с стандартной дозой атезолизумаба, исследование перейдет в стадию расширения. На данной стадии будет зарегистрировано восемь групп расширения для пациентов с УК, ПКК, КРРПЖ и НМРЛ поздних стадий развития для получения дополнительных данных по безопасности, ФК и фармакодинамике при рекомендуемой дозе и графике. Только один уровень дозы и график дозирования будут оцениваться на стадии расширения (стандартный график дозирования или вводный график дозирования кабозантиниба).

Ниже приведено сокращенное описание 1-8 групп расширения:

Группа	Тип опухоли (Гистология)	Сокращенное описание пригодности	Размер начальной группы (n)	Возможно дополнительное зачисление (n)
1	ПКК (прозрачная клетка)	Не назначалась предварительная системная противораковая терапия	30	–
2	УК (переходная клетка)	Назначалась предварительная платиносодержащая химиотерапия	30	–
3	УК (переходная клетка)	Не пригодные для лечения цисплатином, но до этого не назначалась системная противораковая терапия	30	–
4	УК (переходная клетка)	Пригодные для лечения цисплатином, но до этого не	30	–
		назначалась системная противораковая терапия		
5	УК (переходная клетка)	Назначалась предварительная терапия ингибитором контрольных точек иммунного ответа	30	50
6	КРРПЖ (адено)	Назначалась предварительная терапия энзалутамидом и/или абиратероном	30	–
7	НМРЛ (не-плоскоклеточный)	Назначалась предварительная терапия ингибитором контрольных точек иммунного ответа	30	50
8	НМРЛ (не-плоскоклеточный)	Не назначалась предварительная терапия ингибитором контрольных точек иммунного ответа	30	–
Всего зарегистрировано			240	340

Все группы расширения первоначально будут включать в себя 30 субъектов. Из-за высокой неудовлетворенной потребности пациентов, которые прогрессировали на предшествующей терапии ИКТИО, Надзорный комитет исследования может после рассмотрения данных по группам расширения 5 и 7 позволить дополнительное зачисление в каждую 50 субъектов для дополнительной оценки клинической активности и безопасность кабозантиниба в комбинации с атезолизумабом после прогрессирования на ИКТИО. Все субъекты, зачисленные в группу расширения, будут придерживаться одного и того же графика оценивания и инструкций по дозированию. Для получения более подробной информации о пригодности субъектов для данного исследования обратитесь к критериям включения и исключения. Обоснования зачисления в каждую группу расширения приведены в разделе 1.3.1.

Периоды лечения для обеих стадий:

Курс лечения каждого субъекта будет состоять из следующих периодов:

Период предварительного лечения: Потенциальные субъекты будут проверены на предмет соответствия критериям пригодности. Квалификационные скрининговые оценивания должны проводиться в пределах 28 дней до первой дозы исследуемого лечения, если не указано иное.

Период лечения: Приемлемые субъекты получают открытое комбинированное лечение. Кабозантиниб (20, 40 или 60 мг в зависимости от стадии исследования и группы повышения дозы) будет вводиться перорально раз в сутки. Дата первой дозы кабозантиниба будет определяться как Ц1Д1. Атезолизумаб (инфузия 1200 мг) будет вводиться один раз в три недели (-2 дня) в День 1 каждого цикла, начиная с Ц1Д1 для стандартного графика дозирования или Ц2Д1 для вводного графика дозирования кабозантиниба.

Разрешенные модификации в отношении исследуемого лекарственного средства включают в себя

уменьшение дозы (с 60 до 40 мг в сутки, с 40 до 20 мг в сутки или с 20 мг в сутки до 20 мг один раз через сутки (р/ч/с)) или перерывы в приеме кабозантиниба и отсрочку дозы для атезолизумаба.

Субъекты будут получать лечение в рамках исследования до тех пор, пока они продолжают получать клиническую пользу по мнению исследователя или до тех пор, пока не возникнет неприемлемая токсичность или необходимость последующего системного противоопухолевого лечения. Лечение может продолжаться после обнаружения рентгенографией прогрессирования до тех пор, пока исследователь полагает, что субъект все еще получает клиническую пользу от исследуемого лечения, и что потенциальная польза от продолжения исследуемого лечения превышает потенциальный риск. После уведомления спонсора субъектам может быть разрешено отменить один компонент исследуемого лечения, но продолжать получать другой.

Период после лечения: Окончательное оценивание безопасности будет проведено после лечения при контрольном посещении для наблюдения через 30 (+14) дней после даты принятия решения о прекращении лечения. Если субъект испытывает СПЭ, ПЭОИ, или ПЭ 3-ей или 4-ой степени, или во время этого посещения, за ним продолжат наблюдение до тех пор, пока ПЭ не будет устранен, ПЭ не улучшится до 2-ой степени или ниже, или исследователь определит, что побочный эффект стал стабильным или необратимым.

Фаза поддержания: Когда будет собрано достаточное количество данных для адекватной оценки всех измеряемых параметров исследования, и после местного уведомления спонсора, субъекты, остающиеся на лечении в рамках исследования, перейдут в фазу поддержания. В фазе поддержания субъекты будут продолжать получать лечение в рамках исследования до тех пор, пока не будет соблюден установленный протоколом критерий отмены лечения. После уведомления спонсора субъектам может быть разрешено отменить один компонент исследуемого лечения, но продолжать получать другой.

В фазе поддержания субъекты должны проходить периодическое оценивание безопасности (включая анализы локальной лаборатории) и оценивание опухолей; характер и частота таких оценок должны соответствовать стандарту медицинской помощи, если это разрешено местными правилами. Для продолжения сбора важной информации о безопасности на субъектах, которые все еще участвуют в исследовании, отчетность по СПЭ; ПЭ (включая ПЭОИ), независимо от того, серьезны они или нет, и приводят ли к модификации дозы или прекращению лечения; исПЭ и другим регистрируемым побочным эффектам (ошибки при беременности и приеме лекарств с остаточными явлениями) должна продолжаться в соответствии с требованиями протокола, специфичными для фазы поддержания.

Оценивания в период после лечения (включая контрольное посещение для наблюдения после прекращения лечения) не требуются для субъектов, которые прекращают лечение в рамках исследования в фазе поддержания (такие субъекты должны придерживаться стандарта лечения).

В отчет о клиническом исследовании будут включены только те данные, которые собраны до начала фазы поддержания.

Завершение исследования по стране или на местах: После того, как будет собрано достаточное количество данных для адекватной оценки всех измеряемых параметров исследования, и после уведомления центра спонсором, исследование будет считаться завершенным на местах и в странах, в которых больше нет активных субъектов.

Количество субъектов

На стадии повышения дозы могут проходить лечение от 9 до 36 субъектов. На стадии расширения группы дозы от примерно 240 до 340 субъектов будут проходить лечение в восьми различных группах опухолей: Во все группы расширения будут первоначально зарегистрировано примерно по 30 субъектов в каждую. Зачисление в группы 5 и 7 может быть дополнительно расширено еще на 50 субъектов до примерно 80 субъектов в каждой, согласно решению Надзорного комитета исследования, подтверждающему, что наблюдалась клинически значимая активность, являющаяся основанием для дальнейшей оценки безопасности и эффективности комбинированной терапии в этих группах.

Целевая популяция

Чтобы иметь право на участие в исследовании, субъект должен соответствовать всем критериям включения и ни одному из критериев исключения. Спонсор не будет предоставлять исключения для данных критериев приемлемости:

Критерии включения

1. Цитологически или гистологически и рентгенологически подтвержденная солидная опухоль, неоперабельная, локальная поздних стадий развития, метастатическая или рецидивирующая:

Стадия повышения дозы:

Субъекты с УК (включая почечную лоханку, мочеточник, мочевого пузырь, уретру) после предшествующей терапии на основе платины, или

Субъекты с ПКК (гистология - прозрачные клетки, непрозрачные клетки) с или без стадии расширения в предшествующей системной противораковой терапии:

Группа расширения 1: Субъекты с ПКК с гистологией прозрачных клеток (в том числе со смешанным саркоматоидным компонентом) и без предшествующей системной противораковой терапии.

Группа расширения 2: Субъекты с УК с гистологией переходных клеток (включая почечную лоханку).

ку, мочеточник, мочевого пузыря, мочеиспускательный канал), прогрессирование у которых подтверждено рентгенологически при или после платиносодержащей химиотерапии, включая субъектов, которые получали предшествующую неоадьювантную или адьювантную платиносодержащую терапию с рецидивом заболевания < 12 месяцев, считая от конца последней терапии.

Группа расширения 3: Субъекты с УК с гистологией переходных клеток (включая почечную лоханку, мочеточник, мочевого пузыря, мочеиспускательный канал), которые являются неподходящими для химиотерапии на основе цисплатина и ранее не получали системную противораковую терапию для лечения неоперабельного локального поздних стадий развития или метастатического заболевания.

Непригодность для химиотерапии на основе цисплатина определяется по одному из следующих критериев:

Нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] > 30 мл/мин/1,73 м² и < 60 мл/мин/1,73 м², потеря слуха ≥ 25 дБ на двух смежных частотах или периферическая невропатия ≥ 2-ой степени по Общей терминологии критериев побочных эффектов (ОТКПО) v4.

Допускается предварительная неоадьювантная или адьювантная химиотерапия на основе платины, если рецидив заболевания имел место > 12 месяцев после окончания последней терапии.

Группа расширения 4: Субъекты с УК с гистологией переходных клеток (включая почечную лоханку, мочеточник, мочевого пузыря, мочеиспускательный канал), которые являются подходящими для химиотерапии на основе цисплатина и ранее не получали системную противораковую терапию для лечения неоперабельного локального поздних стадий развития или метастатического заболевания.

Допускается предварительная неоадьювантная или адьювантная химиотерапия на основе платины, если рецидив заболевания имел место > 12 месяцев после окончания последней терапии.

Группа расширения 5: Субъекты с УК с гистологией переходных клеток (включая почечную лоханку, мочеточник, мочевого пузыря, мочеиспускательный канал), прогрессирование у которых подтверждено рентгенологически при или после предшествующего приема одного ингибитора контрольных точек иммунного ответа (анти-PD-1 или анти-PD-L1) в качестве самой последней терапии для лечения неоперабельного локального поздних стадий развития или метастатического заболевания.

Допускается до 2 линий предшествующей системной противораковой терапии для лечения локального поздних стадий развития или метастатического УК, включая предшествующее лечение с помощью агента анти-CTLA-4.

Исключены субъекты, которые ранее проходили комбинированную терапию ингибитором контрольных точек иммунного ответа (анти-PD-1 или анти-PD-L1) VEGFR-нацеленным ИТК.

Группа расширения 6: Субъекты с метастатическим КРПЖ (аденокарцинома предстательной железы без нейроэндокринной дифференцировки или мелкоклеточных признаков), у которых подтверждено рентгенологически прогрессирование в мягких тканях при или после приема энзалутамида и/или ацетата абиратерона для лечения метастатического заболевания (Примечание: прогрессирование по ПСА или прогрессирование в костях не позволяют определить пригодность).

Не допускается предшествующая химиотерапия, за исключением доцетаксела, назначаемого в комбинации с анти-андрогенной терапией (ААТ) для лечения прогрессирующего заболевания, чувствительного к кастрации, до лечения энзалутамидом и/или ацетатом абиратерона.

Не допускается предшествующее лечение с помощью радия Ra 223 дихлорида.

Субъект должен иметь кастрационный уровень тестостерона (< 50 нг/дл [< 2 нМ]) после двусторонней орхиэктомии или продолжающейся анти-андрогенной терапии с использованием аналога гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), которая была начата за больше чем 4 недели до первой дозы исследуемого лечения, и должна продолжаться на протяжении всего исследования.

Группа расширения 7: Субъекты с не плоскоклеточным НМРЛ стадии IV, прогрессирование у которых подтверждено рентгенологически при или после предшествующего приема одного ингибитора контрольных точек иммунного ответа (анти-PD-1 или анти-PD-L1) в качестве самой последней терапии для лечения метастатического заболевания.

Допускается до 2 линий предшествующей системной противораковой терапии для лечения метастатического НМРЛ, включая предшествующее лечение с помощью агента анти-CTLA-4.

Исключены субъекты, которые ранее проходили комбинированную терапию ингибитором контрольных точек иммунного ответа (анти-PD-1 или анти-PD-L1) с помощью VEGFR-нацеленного ИТК, и субъекты, у которых была диагностирована мутация EGFR, транслокация ALK, перестройка ROS1 или мутация BRAF V600E.

Группа расширения 8: Субъекты с не плоскоклеточным НМРЛ стадии IV, которые ранее не получали терапию в виде ингибитора контрольных точек иммунного ответа (анти-PD-1 или анти-PD-L1).

Допускается одна линия предшествующей системной противораковой терапии для лечения метастатического НМРЛ.

Исключены субъекты, у которых диагностирована мутация EGFR, транслокация ALK, перестройка ROS1 или мутация BRAF V600E.

2. Измеряемые проявления заболевания в соответствии с KOOCO 1.1, как определено исследовате-

лем. Измеримое проявления заболевание должно находиться вне поля облучения, если проводилась предшествующая лучевая терапия.

3. Доступен материал опухолевой ткани (архивная или недавняя биопсия опухоли)

4. Восстановление до исходного уровня или $\leq$ ОТКПО v4 степени 1 от токсичности, связанной с любым предшествующим лечением, если только ПЭ не являются клинически незначимыми и/или стабильными при поддерживающей терапии.

5. Возраст восемнадцать лет или старше в день согласия.

6. Общее состояние 0 или 1 согласно Восточной кооперативной онкологической группе (ECOG).

7. Адекватное функционирование органа и костного мозга, исходя из соответствия всем нижеследующим лабораторным критериям в пределах 14 дней до первой дозы исследуемого лечения:

Абсолютное количество нейтрофилов (АНК) $\geq 1500/\text{мм}^3$ ($\geq 1,5$ млрд/л) без поддержки колониестимулирующим фактором гранулоцитов в пределах 2 недель до лабораторного скрининга отобранных проб.

Количество лейкоцитов $\geq 2500/\text{мм}^3$ ($\geq 2,5$ млрд/л).

Тромбоциты $\geq 100000/\text{мм}^3$ (≥ 100 млрд/л) без переливания крови в пределах 2 недель до лабораторного скрининга отобранных проб.

Гемоглобин ≥ 9 г/дл (≥ 90 г/л) без переливания крови в пределах 2 недель до лабораторного скрининга отобранных проб.

Аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и щелочная фосфатаза (ЩФ) $\leq$ 3-кратный верхний предел нормы (ВПН). ЩФ $\leq$ 5-кратного ВПН с документированными метастазами в костной ткани.

Общий билирубин $\geq 1,5$ -кратного ВПН (для субъектов с болезнью Гилберта ≥ 3 -кратного ВПН).

Креатинин сыворотки $\geq 2,0$ -кратного ВПН или расчетный клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин ($\leq 0,5$ мл/с) с использованием уравнения Кокрофта-Голта (см. табл. 5-2 по поводу формулы Кокрофта-Голта).

Соотношение белок/креатинин в моче (ОБКМ) ≤ 1 мг/мг ($\leq 113,2$ мг/ммоль) для субъектов с ПКК, КРРПЖ или НМРЛ; и ≤ 2 мг/мг ($\leq 226,4$ мг/ммоль) креатинина для субъектов с УК.

8. Способен понимать и соблюдать требования протокола и должен подписать документ информированного согласия.

9. Сексуально активные фертильные субъекты и их партнеры должны согласиться использовать принятые с медицинской точки зрения способы контрацепции (например, барьерные методы, включая мужской презерватив, женский презерватив или диафрагму со спермицидным гелем) в течение исследования и в течение 5 месяцев после последней дозы лечения в рамках исследования.

10. Субъекты женского пола не должны быть беременными при скрининге. Женщины с детородным потенциалом определяются как женщины в менопаузе, способные забеременеть (т. е. женщины, у которых были какие-либо признаки менструаций в течение последних 12 месяцев, за исключением тех, у кого была предшествующая гистерэктомия). Тем не менее женщины, которые страдают аменореей в течение 12 или большего количества месяцев, все еще считаются имеющими детородный потенциал, если аменорея, возможно, обусловлена предшествующей химиотерапией, антиэстрогенами, низкой массой тела, подавлением яичников или другими причинами.

Критерий исключения

Предшествующее лечение кабозантинибом или ИКТИО, включая анти-CTLA-4, анти-PD-1, анти-PD-L1, анти-PD-L2, анти-OX-40, анти-CD137 терапию, за исключением групп расширения 5 и 7, в которых предварительная терапия анти-PD-1 или анти-PD-L1 необходима для пригодности (подробности см. Критерии включения 1g и 1i соответственно).

Получение любого типа малой молекулы ингибитора киназы (включая исследуемый ингибитор киназы) в пределах 2 недель до первой дозы исследуемого лечения.

Для субъектов КРРПЖ: получение флутамида или нилутамида в пределах 4 недель или бикалутамида в пределах 6 недель до первой дозы исследуемого лечения.

4. Получение любого типа противоопухолевого антитела (включая исследуемое антитело) или системной химиотерапии в пределах 4 недель до первой дозы исследуемого лечения, за исключением групп расширения 5 и 7, для которых получение антитела, нацеленного на PD-1, PD-L1 или CTLA-4, разрешается в пределах 4 недель до первой дозы исследуемого лечения.

5. Лучевая терапия для лечения метастаз в костной ткани в пределах 2 недель, любая другая лучевая терапия в пределах 4 недель до первой дозы исследуемого лечения. Субъекты с клинически значимыми непроходящими осложнениями от предшествующей лучевой терапии являются непригодными.

6. Известные метастазы в мозге или краниальное эпидуральное заболевание, за исключением случаев, когда они адекватно лечатся лучевой терапией и/или хирургическим вмешательством (включая радиохимию) и стабильны в течение по меньшей мере 4 недель до первой дозы исследуемого лечения. Приемлемые субъекты должны быть неврологически бессимптомными и без кортикостероидного лечения во время первой дозы исследуемого лечения.

7. Сопутствующая антикоагуляционная терапия пероральными антикоагулянтами (например, вар-

фаринном, прямыми ингибиторами тромбина и фактора Ха) или ингибиторами тромбоцитов (например, клопидогрелем).

Разрешенные антикоагулянты представляют собой следующие:

Низкие дозы аспирина для кардиопротекции (в соответствии с местными применимыми рекомендациями) и низкие дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ).

Антикоагуляция терапевтическими дозами НМГ у субъектов без известных метастазов в головном мозге, которые принимают неизменяемую дозу НМГ в течение по меньшей мере 6 недель до первой дозы исследуемого лечения, и у которых не было клинически значимых геморрагических осложнений из-за антикоагуляционной терапии или опухоли.

8. Диагноз иммунодефицита или получение системной стероидной терапии или любой другой формы иммуносупрессивной терапии в течение 2 недель до первой дозы исследуемого лечения. Допускаются ингаляционные и местные кортикостероиды и минералокортикоиды.

9. Введение живой, ослабленной вакцины в течение 30 дней до первой дозы исследуемого лечения.

10. У субъекта неконтролируемое, существенное интеркуррентное или недавнее заболевание, включающее в себя, но не ограничивающееся следующими патологиями:

а) Сердечно-сосудистые заболевания:

Застойная сердечная недостаточность 3-го или 4-го класса согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, нестабильная стенокардия, серьезные нарушения сердечного ритма.

Неконтролируемое повышенное давление, определенное как постоянное кровяное давление (КД) > 150 мм. рт.ст. систолическое или > 100 мм рт.ст. диастолическое, несмотря на оптимальное антигипертензивное лечение.

Инсульт (включая преходящую ишемическую атаку [ПИА]), инфаркт миокарда (ИМ) или другое ишемическое явление или тромбоэмболическое явление (например, тромбоз глубоких вен [ТГВ], легочную эмболию) в пределах 6 месяцев до первой дозы.

Допускаются субъекты с диагнозом ТГВ в пределах 6 месяцев, если они стабильны, асимптоматичны и принимали НМГ по меньшей мере за 6 недель до первой дозы.

б) Желудочно-кишечные нарушения (ЖКН), в том числе связанные с высоким риском перфорации или образования свища:

Опухоли, поражающие желудочно-кишечный тракт, активная язвенная болезнь, воспалительное заболевание кишечника, дивертикулит, холецистит, симптоматический холангит или аппендицит, острый панкреатит или острая непроходимость поджелудочной железы или желчных протоков, или обструкция привратника желудка.

Абдоминальный свищ, перфорация желудочно-кишечного тракта, непроходимость кишечника или внутрибрюшной абсцесс в пределах 6 месяцев до первой дозы.

Примечание: полное излечение внутрибрюшного абсцесса должно быть подтверждено до первой дозы.

Клинически значимая гематурия, кровавая рвота или кровохарканье > 0,5 чайной ложки (2,5 мл) красной крови, или другие случаи значительного кровотечения (например, легочное кровотечение) в пределах 12 недель до первой дозы.

Кавитирующее поражение легких или известное проявление эндобронхиального заболевания.

Очаги поражения, затрагивающие крупные легочные кровеносные сосуды.

Другие клинически значимые нарушения, такие как:

и) Наличие активного или в анамнезе аутоиммунного заболевания или иммунодефицита, включающего в себя, но не ограничивающегося лишь этими: миастенией, миозит, аутоиммунный гепатит, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, псориатический артрит, воспалительное заболевание кишечника, синдром антифосфолипидных антител, гранулематоз Вегенера, синдром Шегрена, синдром Гийена-Барре, или рассеянный склероз (более подробный список аутоиммунных заболеваний и иммунодефицитов смотрите в Приложении D).

Субъекты со следующими патологиями могут участвовать в исследовании:

Аутоиммунный гипотиреоз и замещающая терапия гормонами щитовидной железы в анамнезе.

Контролируемый сахарный диабет 1-го типа и прием режим.

Астма, требующая периодического применения бронходилататоров.

Экзема, псориаз, простой хронический лишай или витилиго с дерматологическими проявлениями только при соблюдении следующего:

Сыпь покрывает < 10% площади поверхности тела.

Заболевание хорошо контролируется на исходном уровне и требует только местных слабоактивных кортикостероидов.

Отсутствие острых обострений основной патологии, требующих псоралена плюс ультрафиолетового излучения А, метотрексата, ретиноидов, биологических агентов, пероральных ингибиторов кальциневрина, или высокоактивных или пероральных кортикостероидов в пределах предыдущих 12 месяцев.

Активная инфекция, требующая системного лечения, заражение вирусом иммунодефицита челове-

ка (ВИЧ) или заболевание, связанное с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), или острая или хроническая инфекция гепатитом В или С, или положительный тест на туберкулез.

Наличие в анамнезе идиопатического легочного фиброза, пневмосклероза (например, облитерирующего бронхиолита), лекарственной пневмонии, идиопатической пневмонии или признаков активной пневмонии при обследовании грудной клетки с помощью компьютерной томографии (КТ). Допускается наличие в анамнезе лучевой пневмонии в области облучения (фиброз).

Серьезные незаживающие раны/язвы/переломы костей.

Синдром мальабсорбции.

Некомпенсированный/симптоматический гипотиреоз.

Печеночная недостаточность от умеренной до тяжелой (классификация Чайлда-Пью В или С).

Необходимость гемодиализа или перитонеального диализа.

В анамнезе трансплантация цельных органов или аллогенных стволовых клеток.

Обширное оперативное вмешательство (например, операция на желудочно-кишечном тракте, удаление или биопсия метастазов головного мозга) в пределах 8 недель до первой дозы исследуемого лечения, за исключением предшествующей нефрэктомии в пределах 6 недель до первой дозы. Полное заживление раны от серьезной операции должно произойти за 3 недели до первой дозы, и от незначительной операции (например, простое иссечение, удаление зуба) по меньшей мере за 10 дней до первой дозы. Субъекты с клинически значимыми непроходящими осложнениями от предшествующей операции не имеют право на участие.

Откорректированный интервал QT, рассчитанный по формуле Фридерика ($QTcF$) > 500 мс на электрокардиограмму (ЭКГ), в пределах 28 дней до первой дозы исследуемого лечения (см. Раздел 5.6.4 относительно формулы Фридерика).

Примечание: Если на одной ЭКГ показан $QTcF$ с абсолютным значением > 500 мс, в пределах 30 минут после начальной ЭКГ должны быть выполнены две дополнительные ЭКГ с интервалами примерно 3 мин, и будет использовано среднее значение этих трех последовательных результатов для $QTcF$, чтобы определить пригодность.

Беременные или кормящие женщины.

Невозможность глотать таблетки.

Ранее выявленная аллергия или повышенная чувствительность к компонентам готовой формы, применяющейся в лечении в рамках исследования.

Диагностика другого злокачественного новообразования в пределах 2 лет до первой дозы исследуемого лечения, за исключением неглубокого рака кожи или локализованных опухолей низкой степени тяжести, которые считаются излеченными и не подвергаются системной терапии. Случайно диагностированный рак предстательной железы разрешен у субъектов с УК, если он оценивается как стадия $\leq T2N0M0$, балл по Глисон ≤ 6 , и ПСА не определяется.

Оценочная продолжительность участия субъекта

Предполагается, что субъекты с ранее подвергавшимся лечению УК, КРРПЖ, НМРЛ поздних стадий развития, могут получать лечение в рамках исследования в среднем в течение 6 месяцев, а субъекты с ранее не подвергавшимся лечению УК, ПКК, НМРЛ поздних стадий развития, могут получать исследуемое лечение в среднем в течение 9 месяцев. Тем не менее, за субъектами будут наблюдать до смерти, отзыва согласия или решения спонсора о прекращении сбора этих данных.

Оценочный срок исследования

Предполагается, что для регистрации субъектов и определения рекомендуемой дозы и графика стадии повышения дозы потребуются 6 месяцев. Предполагается, что для регистрации восьми групп на стадии расширения потребуются 16 месяцев.

Исследуемая доза схемы введения/путь введения/периодичность

Кабозантиниб будет предоставляться в виде таблеток по 60 мг и 20 мг (выражено в виде свободного основания). На стадии повышения дозы кабозантиниб будет вводиться перорально ежесуточно в дозах 20, 40 или 60 мг.

Атезолизумаб будет вводиться в стандартной дозировке 1200 мг в виде в/в вливания один раз в 3 недели (р3н). Первоначальная инфузия атезолизумаба будет дана в течение 60 (± 15) мин без премедикации для проверки возможных реакций, связанных с инфузией. Последующие в/в инфузии могут быть даны в течение 30 (± 10) мин, если начальная инфузия является переносимой. Премедикация инфузионной реакции разрешается после первоначальной инфузии. Не допускается болюсное или в/в введение атезолизумаба.

Первоначальные группы стадии повышения дозы будут получать комбинированную схему по стандартному графику дозирования с первой инфузией атезолизумаба, назначенной в тот же день, что и первая доза кабозантиниба. Если это будет сочтено необходимым, КОГ может принять решение о включении дополнительных групп в стадию повышения дозы в соответствии с вводным графиком дозирования кабозантиниба с первой инфузией атезолизумаба, предоставляемой в день 2 цикла 1 (Ц2Д1), через 21 день после первой дозы кабозантиниба в качестве единственного агента. На стадии расширения все

субъекты будут получать кабозантиниб в рекомендуемой дозе и в соответствии с графиком, установленным КОГ.

Оценивания безопасности

Оценивания безопасности будут включать в себя оценивания ПЭ (включая исПЭ и ПЭОИ), показателей жизненно важных функций, ЭКГ, лабораторных анализов и сопутствующих лекарств. Исследователем будут оцениваться серьезность побочных эффектов, степень тяжести, отношение к лечению в рамках исследования и связь с иммунными эффектами (т.е. к исПЭ). Степень тяжести будет определена согласно NCI ОТКПО версии 4.

Оценивания опухолей

Реакция опухоли будет оцениваться с использованием КООСО 1.1 (Приложение F). Дополнительная исследовательская оценка эффективности будет включать в себя применение модифицированного КООСО для иммунного ответа (Приложение G). Субъекты будут оцениваться с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии начиная с даты первой дозы исследуемого лечения до поздней стадии прогрессирования заболевания, подтвержденного рентгенологически, в соответствии с КООСО 1.1, как определено исследователем, или до даты решения об окончательном прекращении исследуемого лечения. Рентгенографические оценивания опухолей будут продолжаться согласно графику, определенному протоколом, независимо от того, сокращается ли лечение, прерывается, задерживается или прекращается.

Грудная/брюшная/тазовая области (ГБТ): КТ ГБТ, или КТ грудной клетки и МРТ брюшной/тазовой области будут выполняться для всех субъектов при скрининге и каждые 6 недель (± 5 дней) после начала исследуемого лечения в течение первых 12 месяцев исследования. По завершении 12 месяцев исследования эти оценивания будут проводиться каждые 12 недель (± 7 дней).

Мозг: МРТ (или КТ) головного мозга будет проводиться при скрининге для всех субъектов с ПМК и НМРЛ, и для субъектов с КРРПЖ или УК, которые имеют анамнез или клинические симптомы метастазирования в мозг. После начала исследуемого лечения МРТ (или КТ) сканирование головного мозга требуется только для субъектов с известными метастазами в головном мозге или при наличии клинических признаков или симптомов, свидетельствующих о новых метастазах в центральной нервной системе (ЦНС). Оценивания будут проводиться каждые 12 недель (± 7 дней). МРТ является предпочтительным способом визуализации мозга. Если КТ головного мозга выполняется вместо МРТ, неоднозначные результаты должны быть подтверждены МРТ. Субъекты без документированных метастазов в мозге во время скринингового оценивания не обязаны проходить визуализацию головного мозга после Ц1Д1, если только не по клиническим показаниям. Для того чтобы соответствовать критериям участия в исследовании, метастазирование в мозг должно быть стабильным и по меньшей мере за 4 недели до приема первой дозы.

Сканирование костей: Сканирование костей с технецием (TBS) будет проводиться при скрининге для всех субъектов с КРРПЖ и для субъектов с ПМК, УК или НМРЛ, которые имеют анамнез или клинические симптомы (например, боль в костях) метастазов в костной ткани. После начала исследуемого лечения сканирование костей требуется только для субъектов с задокументированными поражениями костей или если это клинически отмечено признаками и симптомами, указывающими на новые метастазы в костях. Оценивания после первой дозы будут проводиться согласно обычной клинической практике (примерно каждые 12 недель в течение первых 12 месяцев и каждые 24 недели после этого). Поражения, выявленные при сканировании костей, не должны регистрироваться как целевые, нецелевые или новые поражения. Сканирование костей должно использоваться для ориентирования подтверждающей визуализации с помощью КТ/МРТ, если это необходимо (эти результаты КТ/МРТ будут использоваться для оценивания КООСО v1.1), и результаты сканирования костей отдельно не должны использоваться для определения прогрессирования в этом исследовании.

Последующие оценивания общей выживаемости

С субъектами будут связываться примерно каждые 12 недель после контрольного посещения для наблюдения после лечения для оценивания статуса выживаемости и документирования получения последующей противораковой терапии до тех пор, пока не будет отозвано согласие на участие в последующем наблюдении выживаемости или пока спонсор не сочтет, что собрано достаточно данных об эффективности для изучения.

Исследования фармакокинетики

Стадия повышения дозы:

Для субъектов с стандартным графиком дозирования образцы крови для анализа ФК будут получены в день первой дозы исследуемого лечения (Ц1Д1; до введения исследуемого препарата [кабозантиниб и атезолизумаб], примерно через 5 мин после завершения инфузии атезолизумаба и через 2, 4 и 6-8 ч после введения кабозантиниба), а также до начала введения доз исследуемого лечения в Ц1Д10, Ц2Д1 и Ц3Д1. Для субъектов с вводным графиком дозирования кабозантиниба образцы крови для анализа ФК будут получены в день первой дозы (Ц1Д1; образцы отбирают до введения в рамках исследования [кабозантиниб и атезолизумаб], и через 2, 4 и 6-8 ч после введения кабозантиниба), а также до исследуемого

лечения в Ц2Д1, Ц2Д10 и Ц3Д1.

Стадия расширения:

Для субъектов с стандартным графиком дозирования образцы крови для анализа ФК будут получены в день первой дозы исследуемого лечения (Ц1Д1; до введения согласно лечению в рамках исследования [кабозантиниб и атезолизумаб], примерно через 5 мин после завершения инфузии атезолизумаба, и через 2 ч после первой дозы кабозантиниба), а также до начала введения доз исследуемого лечения в Ц2Д1 и Ц3Д1. Для субъектов с вводным графиком дозирования кабозантиниба образцы крови для анализа ФК будут получены в день первой дозы (Ц1Д1; образцы отбирают до введения в рамках исследования [кабозантиниб и атезолизумаб], и через 2 ч после первой дозы кабозантиниба), а также до исследуемого лечения в Ц2Д1 и Ц3Д1.

На обеих стадиях образцы будут анализироваться на концентрацию кабозантиниба; концентрации атезолизумаба могут быть измерены при необходимости. Сбор образцов для ФК может быть остановлен досрочно или частота отбора образцов может быть изменена по усмотрению спонсора.

Оценивания биомаркеров

Будут собраны периферическая кровь и опухолевая ткань, и их могут оценивать с помощью исследовательских биомаркерных анализов. Образцы периферической крови будут получены в соответствии с графиком оценок. Опухолевая ткань (архивная) будет получена до первой дозы исследуемого лечения, а также может быть опционально проведена биопсия свежей опухолевой ткани. Исследовательский анализ может включать в себя следующее: MET, AXL и PD-L1 в образцах опухоли для выявления связи с клиническими исходами.

Инфильтрация иммунных клеток и характеристики опухоли (т.е., оценка мутационной нагрузки) в образцах опухоли и крови для выявления связи с клиническим исходом

Циркулирующие иммунные клетки в периферической крови (т.е., анализ подмножеств лимфоцитов с помощью проточной цитометрии)

Биомаркеры крови (т.е., цитокины/хемокины, VEGF)

Только для КРРПЖ: Изменения в ПСА и оценивание статуса MMR и MSI

Сбор образцов для анализа биомаркеров может быть остановлен на ранней стадии или частота отбора образцов может быть изменена по усмотрению спонсора.

Для субъектов НМРЛ при скрининге должны предоставляться свободные отчеты об анализе опухолевых мутаций.

Статистические способы

Стадия повышения дозы:

Количество субъектов в каждой группе повышения дозы было выбрано на основе хорошо разработанной схемы исследования повышения дозы Фазы 1. Субъекты зачисляются в группы по принципу "3 плюс 3", при этом каждая группа первоначально состоит из 3 субъектов и потенциально расширяется до 6 субъектов в зависимости от количества наблюдаемых ОДТ. Ожидается, что на данной стадии будет зарегистрировано от 9 до 36 субъектов, в зависимости от числа групп повышения дозы и субъектов, необходимых для установления МПД или рекомендуемой дозы и графика стадии расширения.

Сводки будут сосредоточены на ПЭ и реакции опухоли по группам. Будет также подготовлена хроника для описания зачислений и расширения групп повышения дозы, замены субъектов, наблюдаемых ОДТ, решений КОГ и окончательного обоснования рекомендуемой дозы и графика стадии расширения.

Стадия расширения:

Частота объективного ответа: Целью стадии расширения является оценка ЧОО, определяемая как доля субъектов с подтвержденным полным ответом (ПО) или частичным ответом (ЧО) согласно КООСО 1.1, как определено исследователем. ЧОО будет оцениваться независимо в каждой из групп расширения.

Основная цель оценивания ЧОО состоит в том, чтобы оценить, является ли реальная частота ответа с данной схемой введения комбинации лучше, чем ожидаемая при монотерапии. Таким образом, для ЧОО будут построены двусторонние 80 и 60% доверительные интервалы (ДИ) Блайф-Стил-Каселла, обеспечивающие 90 и 80% односторонний доверительный интервал соответственно, при интерпретации нижней границы. Размер выборки из 30 субъектов для групп расширения был выбран для обеспечения того, чтобы нижняя граница двухстороннего 80%-ного ДИ не превышала 12 процентных пунктов от точечной оценки. Пример 80 и 60% 2-сторонних ДИ с односторонними интерпретациями нижней границы показаны в таблице ниже для диапазона потенциальных значений для наблюдаемой ЧОО.

Пример доверительных интервалов Блайф-Стил-Каселла для ЧОО для групп расширения из 30 субъектов с односторонними интерпретациями нижней границы

Наблюдаемые ответы (Всего N=30)	Наблюдаемая ЧОО	80% 2-сторонний ДИ			60% 2-сторонний ДИ		
		НДП	ВДП	Истинная ЧОО ^a (90% достоверность)	НДП	ВДП	Истинная ЧОО ^a (80% достоверность)
17	0,57	0,44	0,69	≥ 44%	0,47	0,66	≥ 47%
15	0,50	0,38	0,62	≥ 38%	0,41	0,59	≥ 41%
12	0,40	0,28	0,53	≥ 28%	0,31	0,47	≥ 31%
11	0,37	0,25	0,50	≥ 25%	0,28	0,44	≥ 28%
10	0,33	0,23	0,46	≥ 23%	0,25	0,41	≥ 25%
9	0,30	0,19	0,42	≥ 19%	0,24	0,38	≥ 24%
8	0,27	0,16	0,38	≥ 16%	0,19	0,34	≥ 19%
7	0,23	0,15	0,34	≥ 15%	0,16	0,31	≥ 16%
6	0,20	0,11	0,31	≥ 11%	0,13	0,28	≥ 13%
5	0,17	0,09	0,28	≥ 9%	0,12	0,24	≥ 12%
4	0,13	0,06	0,25	≥ 6%	0,08	0,19	≥ 8%

ДИ, доверительный интервал; НДП, нижний доверительный предел; ЧОО, частота объективного ответа; ВДП, верхний доверительный предел, а На каждую одностороннюю интерпретацию нижней границы.

Запланированное зачисление 30 субъектов в группы расширения 5 и 7 будет разделено между 15 субъектами с ИКТИО-рефрактерным заболеванием (ПЗ как лучший ответ на предшествующую терапию ИКТИО) и 15 субъектами с ИКТИО-устойчивым заболеванием (ПО, ЧО, стабильное заболевание [СЗ] как лучший ответ на предшествующую терапию ИКТИО). Размер выборки из 15 субъектов был выбран для обеспечения того, чтобы нижняя граница 2-стороннего 80%-ного ДИ не превышала 19 процентных пунктов от точечной оценки. Пример 80 и 60% 2-сторонних ДИ с односторонними интерпретациями нижней границы показаны в таблице ниже для диапазона потенциальных значений для наблюдаемой ЧОО. Если субъекты, которые тяжело поддаются лечению ИКТИО и/или устойчивы к ИКТИО, достигают клинически значимой ЧОО, как это определено Надзорным комитетом исследования, в группу 5 и/или 7 может быть добавлено примерно 50 субъектов (т.е., до 80 субъектов в каждой группе) для дополнительного изучения безопасности и клинической пользы комбинации при данных опциях лечения, имея сильно неудовлетворенную потребность и новый механизм действия повторной сенсибилизации к терапии ИКТИО. Решения Надзорного комитета исследования, касающиеся клинической значимости достигнутой ЧОО в группах расширения 5 и 7, будут основаны на нижней границе 80% ДИ для всей группы из 30 субъектов, или 15 субъектов с ИКТИО-рефрактерным заболеванием и 15 субъектов с ИКТИО-устойчивым заболеванием, при необходимости. В качестве ориентира Надзорный комитет исследования может использовать целевую наблюдаемую ЧОО 20-25% для группы расширения 5, и 15-20% для группы расширения 7. В целом, как правило, это соответствует тому, что 80% достоверности истинной ЧОО составляет ≥ 11% для n=15 или ≥ 13% для n=30. Расширение группы 5 и/или 7 на 50 дополнительных субъектов может быть ограничено либо ИКТИО-рефрактерными, либо ИКТИО-устойчивыми субъектами, либо может включать в себя субъектов из обеих групп в зависимости от наблюдаемой ЧОО.

Пример доверительных интервалов Блайф-Стил-Каселла для ЧОО для групп расширения из 15 субъектов с односторонними интерпретациями нижней границы

Наблюдаемые ответы (Всего N=15)	Наблюдаемая ЧОО	80% 2-сторонний ДИ			60% 2-сторонний ДИ		
		НДП	ВДП	Истинная ЧОО ^a (90% достоверность)	НДП	ВДП	Истинная ЧОО ^a (80% достоверность)
9	0,60	0,42	0,77	≥ 43%	0,46	0,70	≥ 46%
7	0,47	0,28	0,64	≥ 28%	0,33	0,61	≥ 33%
6	0,40	0,23	0,57	≥ 23%	0,30	0,54	≥ 30%
5	0,33	0,20	0,51	≥ 20%	0,23	0,46	≥ 23%
4	0,27	0,12	0,44	≥ 12%	0,16	0,39	≥ 16%
3	0,20	0,10	0,36	≥ 10%	0,11	0,33	≥ 11%
2	0,13	0,06	0,28	≥ 6%	0,08	0,23	≥ 8%
1	0,07	0,01	0,23	≥ 1%	0,03	0,16	≥ 3%

ДИ, доверительный интервал; НДП, нижний доверительный предел; ЧОО, частота объективного

ответа; ВДП, верхний доверительный предел, а На каждую одностороннюю интерпретацию нижней границы.

БВП и ОВ: Медианные значения ПБВ и ОВ будут оцениваться с использованием способов Каплана-Мейера.

ПрО: Медианные значения ПрО будут оцениваться с использованием анализа Каплана-Мейера и будут ограничены пациентами, которые испытали подтвержденный объективный ответ.

Безопасность: Данные по ПЭ, исПЭ, ПЭОИ и СПЭ будут сведены в таблицу по группам в соответствии с классом системы органов и предпочтительным термином по общей заболеваемости; худшей сообщаемой степени тяжести; и связи с лечением в рамках исследования. Отдельные результаты лабораторных тестов будут обобщены по группе лечения для оценки худшего после

Пример 2. Фаза Ib исследования кабозантиниба с атезолизумабом для лечения локальных поздних стадий развития или метастатических солидных опухолей

1. Предпосылки и обоснование

1.1 Предпосылки

Иммунотерапии с помощью многоцелевых ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) представляют собой два системных способа, которые сыграли важную роль в последних достижениях противоракового лечения за последние несколько лет. Оба класса терапий продемонстрировали широкие клинические эффекты, приводя к новым одобренным вариантам лечения множества типов опухолей, включая почечно-клеточную карциному (ПКК), уротелиальную карциному (УК), меланому, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) и других. Успех данных типов терапии как отдельных агентов с различными механизмами действия, естественно, привел к заинтересованности в оценке комбинаций ИТК с ИКТИО в поисках дополнительных, возможно, синергетических, противораковых клинических эффектов.

1.1.1 Атезолизумаб

Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина (Ig) G1, которое высокоактивно и избирательно ингибирует связывание лиганда рецептора 1 программированной гибели (PD-L1) на опухолевых клетках и инфильтрирующих в опухоль иммунных клетках в микроокружении опухоли (McDermott et al. 2016). Посредством этого взаимодействия атезолизумаб прерывает негативные регуляторные эффекты PD-L1 на пролиферацию и функцию Т-лимфоцитов, которые возникают в результате связывания PD-L1 с рецептора 1 программированной гибели (PD-1) и B7.1 (CD80), экспрессируемым на Т-лимфоцитах и других иммунных клетках. Результатом является повышение восприимчивости опухолевых клеток к опосредованному Т-лимфоцитами иммунному ответу, эффект, который был продемонстрирован в клинической практике для нескольких типов опухолей.

Атезолизумаб одобрен в Соединенных Штатах и Европейском союзе для лечения пациентов с локальным поздних стадий развития или метастатической УК после предшествующей платиносодержащей химиотерапии, или тех, кто считается неподходящим для лечения цисплатином (Rosenberg et al. 2016, Loriot et al. 2016). Атезолизумаб также одобрен для пациентов с локальным поздних стадий развития или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии (Fehrenbacher et al. 2016; Tecentriq US Prescribing Information and EMA SmPC). Пациенты с мутациями, активирующими рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), или с опухолями, положительными на наличие мутаций в киназе анапластической лимфомы (ALK), также должны получать целевую терапию до приема атезолизумаба. При этих опухолевых показаниях атезолизумаб имеет либо пролонгированную общую выживаемость (ОВ), либо вызывает стойкие ответы на заболевание. Примечательно, что подобно другим ИКТИО влияние атезолизумаба на выживаемость без прогрессирования (БВП) было умеренным, что свидетельствует о возможности отсроченных противоопухолевых иммунных эффектов, способствующих преимуществу в наблюдаемом выживании (Fehrenbacher et al. 2016). Подобно другим ИКТИО, лечение атезолизумабом, как правило, хорошо переносится, но может быть связано с побочными эффектами, связанными с иммунитетом (исПЭ), включая пневмонию, гепатит, колит, эндокринопатии, включая гипопаратиреоз, офтальмологическую токсичность, миокардит и панкреатит (Michot et al. 2016).

1.1.1.1. Клинический опыт применения при уротелиальном раке

Нормативное одобрение атезолизумаба при локальном поздних стадий развития или метастатической УК было получено на основе результатов многоцентрового открытого исследования Фазы 2, с использованием частоты объективного ответа (ЧОО) относительно Критерия оценки ответа в солидных опухолях (версия 1.1) (КООСО 1.1) независимым контролирующим учреждением (НКУ) в качестве первичного измеряемого параметра, и на основе результатов рандомизированного многоцентрового исследования Фазы 3, сравнивающего атезолизумаб с химиотерапией субъектов согласно стандарту лечения, ранее получавших химиотерапию на основе платины.

Во второй группе исследования Фазы 2, в которую зачисляли субъектов с УК, которые ранее получали химиотерапию на основе платины, общий показатель ЧОО согласно НКУ составлял 14,8% (доверительный интервал 95% [ДИ] : 11,1, 19,3), для субъектов с 5% экспрессией PD-L1-26,0% [95% ДИ: 17,7, 35,7], а для субъектов с < 5% экспрессией PD-L1-9,5% [95% ДИ: 5,9, 14,3] (Rosenberg et al. 2016; TE-

CENTRIQ® US Prescribing Information). Медианное значение ВБП для всей популяции составило 2,1 месяца (95% ДИ: 2,1, 2,1); анализ ВБП в подгруппах дал аналогичные результаты независимо от уровня экспрессии PD-L1. Медианное значение ОВ для всей популяции составило 7,9 месяца (95% ДИ: 6,6, 9,3); однако выживаемость была более длительной у субъектов с 5% экспрессией PD-L1 с медианным значением ОВ, составляющим 11,9 месяцев [95% ДИ: 9,0, не оценивается {НО}] (Loriot et al. 2016). Атезолизумаб хорошо переносился в данной популяции исследования; наиболее частыми побочными эффектами (ПЭ) в порядке убывания частоты были усталость, снижение аппетита, тошнота, инфекция мочевыводящих путей, гипертермия и запор. Побочные эффекты привели к прекращению лечения у 3,2% субъектов. Наиболее часто встречающимися исПЭ (по 2%) была пневмония и повышенный уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ). Появляющиеся во время лечения антитела к лекарству были обнаружены у 41,5% субъектов в один или большее количество моментов времени после введения дозы. Однако присутствие таких антител по-видимому не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику (ФК), безопасность или эффективность.

В исследовании Фазы 3, в котором также участвовали субъекты с УК после предшествующей химиотерапии на основе платины, результаты атезолизумаба в целом соответствовали данным исследования Фазы 2. Общая ЧОО составила 13% (95% ДИ: 11, 17), а для субъектов с 5% экспрессией PD-L1-23,0% [95% ДИ: 16, 32]. Продолжительность ответа (ПрО) в общей популяции для группы атезолизумаба составила 21,7 месяца по сравнению с 7,4 месяцами для группы химиотерапии. Хотя первичный измеряемый параметр ОВ в данном исследовании у PD-L1-положительных (уровень экспрессии 5%) не был достигнут, численное улучшение ОВ в общей популяции (HR=0,85; 95% CI 0,73, 0,99) подтверждает клиническую пользу атезолизумаба в данной популяции пациентов по сравнению с химиотерапией согласно стандарту лечения. Кроме того, профиль безопасности атезолизумаба в данном исследовании был более благоприятным, чем для химиотерапии (Powles et al 2017).

В группе 1 исследования Фазы 2, в которое были включены субъекты, не подвергавшиеся лечению, с УК, непригодной для лечения цисплатином, общая ЧОО составила 23% (95% ДИ: 16, 31), для субъектов с $\geq 5\%$ экспрессией PD-L1-28% (95% CI: 14, 47) и для субъектов с $< 5\%$ PD-L1-21% (Bellmunt et al. 2016). Медианное значение ОВ для всех субъектов независимо от уровня экспрессии PD-L1 составило 15,9 месяцев (95% ДИ: 10,4, НО). Опытные данные по безопасности для субъектов с УК, не получавших лечения, был похожи на таковые субъектов, которые ранее получали терапию на основе платины.

Многоцентровое рандомизированное исследование Фазы 3, оценивающее атезолизумаб в качестве единственного агента или в комбинации с химиотерапией на основе платины с субъектами с УК поздних стадий развития, не получавших лечения (пригодных для цисплатина и непригодных для цисплатина), продолжается, а результаты данного исследования еще не доступны (NCT02 8 07 63 6).

1.1.1.2. Клинический опыт применения при почечно-клеточной карциноме

Безопасность, переносимость и предварительная клиническая активность атезолизумаба в качестве единственного агента у субъектов с ПКР поздних стадий развития с гистологией прозрачных или непрозрачных клеток была продемонстрирована в исследовании Фазы 1 (McDermott et al. 2016). Примерно 10% субъектов в данном исследовании не получали предшествующего системного лечения ПКК. ЧОО для ПКК в прозрачных клетках варьировала от 9 до 18% в зависимости от статуса экспрессии PD-L1. Общее медианное значение ВБП и медианное значение ОВ для субъектов с ПКК с прозрачными клетками составляли 5,6 месяца (95% ДИ: 3,9, 8,2) и 28,9 месяца (95% ДИ: 20,0, NE) соответственно. У одного субъекта с ПКК с непрозрачными клетками был ответ согласно иммунозависимым критериям ответа на иммунотерапию. Связанные с лечением эффекты 3 степени были зарегистрированы для 17% субъектов, но не наблюдали связанных с лечением ПЭ 4 или 5 степени.

Атезолизумаб также продемонстрировал обнадеживающую клиническую активность в комбинации с бевацизумабом - антителом, нацеленным на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), в рандомизированном исследовании Фазы 2 у метастатических ПКК, не проходивших лечение (Atkins et al 2017). ЧОО независимо от уровня экспрессии PD-L1 составляла 32%, а у субъектов с положительной PD-L1 ($\geq 1\%$ экспрессии PD-L1) - 46%. Медианное значение ВБП независимо от уровня экспрессии PD-L1 составило 11,7 месяца (95% ДИ: 8,4-17,3), а у PD-L1-положительных субъектов - 14,7 месяца (95% ДИ: 8,2-25,1). Профиль безопасности данной комбинированной терапии соответствовал профилям безопасности отдельных лекарственных компонентов.

Продолжается многоцентровое рандомизированное исследование Фазы 3, сравнивающее атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом с сунитинибом в качестве терапии первой линии при прогрессирующей ПКК (NCT01984242). Недавно было объявлено о сенсационном положительном результате сопутствующего первичного измеряемого параметра ВБП. Комбинация атезолизумаба с бевацизумабом продемонстрировала статистически значимое улучшение оцениваемого исследователями ВБП по сравнению с сунитинибом у пациентов с экспрессией PD-L1 (данные Roche в файле).

1.1.1.3 Клинический опыт применения при немелкоклеточном раке легкого

Нормативное одобрение атезолизумаба для NSCL с предшествующим приемом платины было получено на основе результатов многоцентрового рандомизированного исследования атезолизумаба в Фазе

3 в сравнении с доцетакселом (Rittmeyer et al. 2017). Испытуемые получали атезолизумаб (1200 мг) или доцетаксел (75 мг/м²) раз в 3 недели. Совместные первичные измеряемые параметры представляли собой ОВ в популяции ПНЛ (анализ данных по всем субъектам без каких-либо исключений) и PD-L1-положительной популяции (21% экспрессии PD-L1). Общая выживаемость была значительно улучшена при использовании атезолизумаба по сравнению с доцетакселом в популяции ПНЛ (медианное значение ОВ: 13,8 по сравнению с 9,6 месяцев; относительный риск [ОР] = 0,73, $p=0,0003$) и в PD-L1-положительной популяции (медианное значение ОВ: 15,7 по сравнению с 10,3 месяцев ОР=0,74, $p=0,0102$). ЧОО была схожей для групп лечения (14% для атезолизумаба по сравнению с 13% для доцетаксела) в популяции ПНЛ; однако медианная ПрО было более длительной с атезолизумабом (16,3 месяца в сравнении с 6,2 месяца). Меньше субъектов прекратили лечение из-за ПЭ в группе атезолизумаба (8%) по сравнению с группой доцетаксела (19%). Наиболее частыми ПЭ любой степени для субъектов на атезолизумабе были усталость (14%), тошнота (9%), снижение аппетита (9%) и астения (8%). Связанные с иммунитетом ПЭ, о которых сообщалось для атезолизумаба, включали в себя пневмонию (четыре субъекта, все 3-ей степени), гепатит (два субъекта, оба 4-ой степени) и колит (два субъекта, оба 2-ой степени). Меньше субъектов имели связанные с лечением ПЭ 3-ей или 4-ой степени с атезолизумабом (15%), чем с доцетакселом (43%).

Обнадеживающая клиническая активность атезолизумаба в качестве терапии первой линии при прогрессирующем НМРЛ была продемонстрировано в многоцентровом исследовании Фазы 2 (Peters et al 2017). Зачисление проводили на основе экспрессии PD-L1 (2-5%) на опухолевых клетках или иммунных клетках. У не проходивших лечение пациентов с НМРЛ с экспрессией PD-L1 на уровне 250% на опухолевых клетках, или на уровне 210% на иммунных клетках (группа с высоким уровнем PD-L1) 400 (31%) по НКУ было сопоставимо с химиотерапией стандартного лечения с этими опциями лечения. Медианная ОВ (26,9 месяцев) в группе с высоким уровнем PD-L1 была более длительной по сравнению с химиотерапией стандартного лечения с этими опциями лечения. Медианная продолжительность ответа в группе с высоким уровнем PD-L1 составила примерно 10 месяцев, а медианное значение ВБП - 5,4 месяца. Анализ подгрупп подтвердил гипотезу о том, что результаты по рентгенологически-измеряемым параметрам ВБП и ЧОО зависели от экспрессии PD-L1; однако наблюдаемое преимущество по ОС полагается независимым от экспрессии PD-L1. Связанные с лечением ПЭ 3-ей или 4-ой степени с монотерапией атезолизумабом имели место у 9% субъектов. Не наблюдали 5-ой степени, связанной с лечением. Побочные эффекты, приводящие к прекращению лечения, имели место у 7% субъектов и включали в себя пневмонию 3-ей или 4-ой степени (1%), и пневмонию любой степени (1%).

В текущих многоцентровых рандомизированных исследованиях Фазы 3 с субъектами с НМРЛ поздних стадий развития, не получавших химиотерапию, проводится оценка атезолизумаба в сравнении с химиотерапией (не плоскоклеточный НМРЛ: NCT02409342, плоскоклеточный НМРЛ: NCT02409355), атезолизумаба в комбинации с химиотерапией в сравнении с химиотерапией (не плоскоклеточный НМРЛ: NCT02367781; плоскоклеточный НМРЛ: NCT02367794) или атезолизумаба в комбинации с химиотерапией и бевацизумабом в сравнении с химиотерапией и бевацизумабом (не плоскоклеточный НМРЛ: NCT02366143). Недавно были объявлены положительные результаты для комбинации атезолизумаб/химиотерапия/бевацизумаб. Комбинация химиотерапия атезолизумабом/бевацизумаб продемонстрировала улучшение ко-первичного измеряемого параметра ВБП по сравнению с химиотерапией/бевацизумабом у субъектов с неплоскоклеточным НМРЛ (медианная ВБП 8,3 мес по сравнению с 6,8 мес; ОР 0,617 (95% ДИ: 0,517, 0,737; $P < 0,0001$). Преимущество по ВБП также наблюдалось у субъектов с генетическими изменениями EGFR и ALK, PD-L1-отрицательными опухолями и метастазами в печени. Во время анализа ВБП ко-первичные данные ОП не были готовы (Reck et al. 2017).

1.1.1.4 Клинический опыт применения при кастрационно-рецидивирующем раке предстательной железы

Пациенты с раком простаты, которые прогрессируют на антиандрогенной терапии (кастрационно-рецидивирующий рак предстательной железы, КРРПЖ), имеют плохой прогноз. На этой стадии заболевания стандартные варианты лечения включают в себя антиандрогенную терапию (например, энзалутамид, абиратерон), химиотерапию (например, доцетаксел, кабазитаксел) и радионуклиды (например, радий 223). Появляются доказательства того, что определенные виды иммунотерапии могут обеспечить клиническую пользу пациентам с поздними стадиями развития рака предстательной железы. Например, Sipuleucel T, противораковая вакцина, была одобрена для минимально симптоматического метастатического КРРПЖ (Kantoff et al. 2010). Недавно ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) были оценены как потенциальные новые методы лечения пациентов с КРРПЖ. Например, ингибитор PD-1 пембролизумаб продемонстрировал обнадеживающую предварительную клиническую активность у пациентов с КРРПЖ после прогрессирования на энзалутамиде - антиандрогенном блокаторе, с нормализацией простатспецифического антигена (ПСА), рентгенологическими ответами и прекращением раковой боли (Graff et al. 2016). Возможное объяснение наблюдаемой клинической активности основано на наблюдении повышенной экспрессии PD-L1 при воздействии энзалутамида (Bishop et al. 2015). Эти данные предполагают, что вероятность ответа на иммунотерапию при КРРПЖ может быть улучшена после прогрессирования на терапии с энзалутамидом. Кроме того, нацеливание на иммуносупрессивные под-

множества клеток, обнаруживаемых как в опухоли, так и в периферической крови, может иметь важное значение для усиления противоопухолевых иммунных ответов у пациентов с раком простаты (Miller et al. 2010; Idorn et al. 2014).

Продолжается многоцентровое рандомизированное исследование Фазы 3 комбинации атезолизумаба с энзалутамидом после неудавшейся терапии ингибитором синтеза андрогена при КРПЖ; результаты данного исследования еще не доступны (NCT03016312).

1.2 Кабозантиниб

Кабозантиниб (XL184) является высокоактивным ингибитором множества рецепторных тирозинкиназ (RTK), которые, как известно, играют важную роль в пролиферации опухолевых клеток и/или неоваскуляризации опухоли, включая MET, рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), AXL и RET. Повышенная экспрессия MET и AXL вовлечена в развитие устойчивости к ингибиторам VEGFR в доклинических моделях нескольких видов рака (Shojaei et al. 2010, Zhou et al. 2016, Sennino et al. 2012, Ciamporcero et al. 2015). Кроме того, мишени кабозантиниба вовлечены в стимуляцию опухолевой иммунной супрессии, включая TYRO3, MER и AXL (семейство киназ макрофагов, связанных с опухолью (TAM)). Кабозантиниб продемонстрировал широкую доклиническую и клиническую активность по нескольким типам опухолей, включая ПЖ, УК, КРПЖ и НМРЖ. В США и Европейском союзе капсулы кабозантиниба (140 мг) одобрены для лечения прогрессирующего метастатического медулярного рака щитовидной железы (Elisei et al. 2013; CometriqTM US PI и EMA SmPC) и одобрены таблетки кабозантиниба (60 мг) для пациентов с поздних стадий развития ПЖ после предшествующей антиагиогенной/VEGFR-нацеленной терапии (Choueiri et al. 2015, Choueiri et al. 2016, CabometyxTM US PI и EMA SmPC). Кабозантиниб также указан в качестве рекомендуемой терапии для пациентов с нелеченной ПЖ со средним и низким риском (NCCN 2017), и в данное время рассматривается регулирующими органами США и Европейского Союза на основании статистически улучшенной ВБП по сравнению с сунитинибом (Choueiri et al. [J Clin Oncol] 2017, Choueiri et al. [Ann Oncol] 2017).

Краткие сведения о фармакологии, токсикологии, ФК и клинических данных по кабозантинibu содержатся в брошюре исследователя, предоставленной спонсором (или назначенным лицом), которая должна быть рассмотрена до начала исследования.

1.2.1 Доклиническая токсикология

Доклиническая токсикология кабозантиниба была охарактеризована в исследованиях с однократной и повторными дозами на нескольких видах. Подробности можно найти в брошюре исследователя.

1.2.2. Клинический опыт применения при почечно-клеточной карциноме

Разрешение использования кабозантиниба ранее проходившими лечение ПЖ было основано на результатах многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования Фазы 3, в котором сравнивалось открытое введение кабозантиниба (60 мг, таблетки) с эверолимусом у 658 субъектов (330 кабозантиниб, 328 эверолимус) с заболеванием поздних стадий развития, которые раньше получали терапию с по меньшей мере одним VEGFR-ИТК (Choueiri et al. 2015, Choueiri et al. 2016, Cabometyx US PI и EMA SmPC). Кабозантиниб продемонстрировал статистически значимые улучшения по первичному измеряемому параметру (ВБП) и обеих вторичных измеряемых параметрах (ЧОО, ОВ) по сравнению с стандартным лечением в контрольной группе (эверолимус). В первичном анализе ВБП, выполненном с первыми 375 рандомизированными субъектами (первичный измеряемый параметр популяции первоначально назначенного лечения), ОР по каждой независимой радиологической комиссии (НРК) с поправкой на факторы стратификации составил 0,58 (95% ДИ: 0,45, 0,74; стратифицированное логранговое р-значение <0,0001), и оценки Каплана-Мейера для медианой продолжительности ВБП составили 7,4 месяца в группе кабозантиниба по сравнению 3,8 месяца в группе эверолимуса. В первичном анализе ЧОО по каждой НРК, проведенном в популяции первоначально назначенного лечения (ПНЛ) во время первичного анализа ВБП, ЧОО для групп кабозантиниба и эверолимуса составили 17% (95% ДИ: 13, 22) и 3% (95% ДИ: 2, 6), соответственно (нестратифицированное значение $p < 0,0001$). В последующем незапланированном промежуточном анализе ОВ с заранее определенной датой отсечения, обеспечивающей минимальное последующее наблюдение в течение 13 месяцев после рандомизации последнего субъекта, было продемонстрировано статистически значимое продление ОВ для субъектов в группе кабозантиниба по сравнению с группой эверолимуса: ОР с поправкой на факторы стратификации составил 0,66 (95% ДИ: 0,53, 0,83; стратифицированное логранговое р-значение 0,0003). Оценки Каплана-Мейера для средней продолжительности ОВ составили 21,4 месяца в группе кабозантиниба и 16,5 месяцев в группе эверолимуса. Результаты обширных анализов ВБП, ОВ и ЧОО в подгруппах показали постоянное преимущество лечения кабозантинибом по сравнению с эверолимусом. Наблюдаемая клиническая активность кабозантиниба была применима к субъектам во всех категориях риска по критериям Мемориального онкологического центра Слоана-Кеттеринга (MSKCC) и не зависела от предыдущих методов лечения и степени опухолевого бремени. В соответствии с известным профилем безопасности для кабозантиниба наиболее часто регистрируемыми ПЭ для субъектов, получавших кабозантиниб при исследовании в порядке убывания частоты, были диарея, усталость, тошнота, снижение аппетита, ладонно-подошвенная эритродизестезия (ЛПЭ), гипертония, рвота, снижение веса и запор (Cabometyx US Prescribing Informa-

tion). С побочными эффектами в целом, как правило, справлялись с помощью модификаций дозы (снижения и прерывания) с уменьшением дозы с 60 до 40 мг, возникающим у 60% субъектов, и дополнительным снижением дозы с 40 до 20 мг, возникающим у 20% субъектов. Прекращения лечения из-за ПЭ были одинаковыми между двумя группами лечения (10% случаев в каждой группе), и наиболее частыми ПЭ, приводящими к прекращению лечения в группе кабозантиниба, были снижение аппетита и усталость.

Кроме того, результаты исследования были положительными в рандомизированном исследовании Фазы 2 кабозантиниба (60 мг) с 157 субъектами (79 кабозантиниб, 78 сунитиниб) с ранее не леченной ПКК, проведенным в рамках сотрудничества с Национальным институтом рака США (NCI) в рамках Программы оценки терапии рака (СТЕР; Choueiri et al. [J Clin Oncol] 2017). Испытание соответствовало своему первичному измеряемому параметру, демонстрируя статистически значимое и клинически значимое улучшение ВБП для кабозантиниба по сравнению с сунитинибом у ранее не получавших лечение пациентов с поздних стадий развития ПКК среднего или низкого риска в соответствии с критериями Консорциума международной базы данных метастатических ПКК. Медианная ВБП по каждому исследователю для группы кабозантиниба составила 8,2 месяца (95% ДИ 6,2, 8,8) по сравнению с 5,6 месяцами (95% ДИ 3,4, 8,1) для группы сунитиниба. Кабозантиниб снижал частоту прогрессирования заболевания или смерти на 34% по сравнению с сунитинибом (скорректированный ОР, 0,66, 95% ДИ от 0,46 до 0,95; Choueiri et al. [J Clin Oncol] 2017). Медианная ВБП по каждой НРК для группы кабозантиниба составила 8,6 месяца (95% ДИ 6,8, 14,0) по сравнению с 5,3 месяцами (95% ДИ 3,0, 8,2) для группы сунитиниба (Choueiri et al. [Ann Oncol] 2017). Медианная ОВ составила 26,6 месяца в группе кабозантиниба и 21,2 месяца в группе сунитиниба (ООР 0,79, 95% ДИ 0,53, 1,2; двусторонний $p=0,27$). Побочные эффекты больше чем 3-ей степени, независимо от причинно-следственной связи, обнаруживались у 68% субъектов, принимавших кабозантиниб, и у 65% субъектов, принимавших сунитиниб; эти эффекты включали в себя диарею (кабозантиниб 10%, сунитиниб 11%), усталость (6%, 17%), гипертонию (28%, 21%), СИЗ (8%, 4%) и гематологические побочные эффекты (2%, 21%). В обеих группах исследования 16 субъектов (20% кабозантиниб, 21% сунитиниб) прекратили лечение из-за ПЭ. Данные по безопасности в группе, получавшей кабозантиниб, соответствовали данным, которые получали в предыдущих исследованиях у субъектов с прогрессирующей ПКК.

1.2.3. Клинический опыт применения при уротелиальной карциноме

Кабозантиниб (60 мг) оценивали в качестве единственного агента в открытом исследовании Фазы 2 с субъектами с рецидивирующей или рефрактерной метастатической УК (NCT01688999, Apolo et al. [J Clin Oncol] 2016). Всего 67 подходящих субъектов с диагнозами прогрессирующей метастатической карциномы мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, мочеточника или почечной лоханки были включены в три группы. Самая большая группа (группа 1) включала в себя 50 субъектов с метастатической УК. В группе 1 первичный измеряемый параметр ЧОО для 42 оцениваемых субъектов составил 19,1% с 7 ЧО и 1 полным ответом (ПО) для кабозантиниба в качестве единственного агента. Медианная ВБП и медианная ОВ для данных субъектов составили 3,7 месяца (95% ДИ: 3,1, 6,5) и 8,0 месяцев (95% ДИ: 5,2, 10,3), соответственно. Среди всех групп ($n=67$) наиболее частыми ($\geq 5\%$ случаев) ПЭ 3-ей степени, связанными с лечением кабозантинибом, были усталость (9%), гипертония (7%) и гипофосфатемия (6%). Сообщалось о связанных с кабозантинибом ПЭ 4-ой степени в виде гипомагниемии (3%) и увеличении уровня липазы (1%).

В продолжающемся клиническом исследовании Фазы 1 у субъектов с рефрактерной метастатической УК и другими опухолями мочеполовой системы (МПС) кабозантиниб оценивался в комбинации с ниволумабом, моноклональным антителом к PD-1 (обозначено как двойная терапия) и в комбинации с ниволумабом и ипилиумабом, моноклональным антителом, нацеленным на CTL4-A (обозначено как тройная терапия) (Apolo et al. 2016, Nadal et al. 2017). Двойные и тройные комбинации хорошо переносились, и не сообщалось о токсичности, ограничивающей дозу (ОДТ) (Apolo et al. 2016). Рекомендованная доза Фазы 2 для двойной комбинации составила 40 мг кабозантиниба в сутки (р/сут) с ниволумабом 3 мг/кг в/в раз в две недели (р2н), а для тройной комбинации 40 мг кабозантиниба р/сут с ниволумабом 3 мг/кг в/в р2н и ипилиумабом 1 мг/кг в/в раз в три недели (р3н; максимум 4 дозы). При отсечении данных оставалось 42 субъекта для обеих двойной и тройной комбинаций для анализов безопасности и ответа. ЧОО по всем субъектам с в значительной степени предварительно обработанными опухолями МПС составила 33% (Nadal et al. 2017). Среди субъектов с метастатической УК было зарегистрировано 38% ЧОО, а 15% достигли ПО. Кроме того, у субъектов с редкими типами УК, такими как аденокарцинома мочеточечника и плоскоклеточный рак мочевого пузыря, был ответ на данную комбинированную терапию. После наблюдения с медианной вплоть до 16 месяцев медианная ПрО не была достигнута для примерно 70% продолжающихся ответов; средний показатель ОВ составлял 20 месяцев среди зарегистрированных случаев МПС. ПЭ 3-ей и 4-ой степени, связанные с лечением, среди всех различных уровней доз, исследованных для двойной комбинации ($n=24$ субъекта), представляли собой: усталость (12%), гипертонию (8%), диарею (4%), тошноту или рвоту (4%), боли в животе (4%), тромбозомболические осложнения (4%) и почечную инфекцию (4%). Наиболее частые ПЭ 3-ей и 4-ой степени, связанные с лечением, среди всех различных уровней доз, исследованных для тройной комбинации ($n=18$ субъекта), представ-

ляли собой: усталость (11%), гипертонию (17%), диарею (5%), анорексию (5%), воспаление слизистой оболочки полости рта или боль в горле (5%), тромбоэмболические осложнения (5%). Связанные с иммунитетом ПЭ 3-ей и 4-ой степени для группы двойной комбинации включали в себя один случай асептического менингита, а в группе тройной комбинации - по одному случаю колита и гепатита. Лабораторные отклонения 3-ей и 4-ой степени, о которых сообщалось для 2 субъектов в группе двойной терапии при всех исследованных уровнях дозы, представляли собой: уменьшенное количество нейтрофилов ($n=6$), гипофосфатемия ($n=5$), увеличение уровня липазы ($n=4$), снижение количества тромбоцитов ($n=2$), гипонатриемия ($n=2$) и протеинурия ($n=2$). Лабораторные отклонения 3-ей и 4-ой степени, о которых сообщалось для 2 субъектов в группе тройной терапии при всех исследованных уровнях дозы, представляли собой: гипофосфатемия ($n=4$), увеличенный уровень липазы ($n=4$), сниженное количество лимфоцитов ($n=3$), гипонатриемия ($n=2$), гипокальциемия ($n=2$), увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($n=2$, оба 3-ей степени), увеличение уровня АСТ ($n=1$, 3-ей степени) и увеличение уровня амилазы ($n=1$). ПЭ 5-ой степени не наблюдали. В настоящее время в данном исследовании участвуют дополнительные субъекты с раком МПС в группах расширения.

1.2.4 Клинический опыт применения при кастрационно-рецидивирующем раке предстательной железы

После обнадеживающих предварительных результатов для субъектов с КРПЖ, получавших кабозантиниб, в исследовании Фазы 2 (Smith et al. 2013, Smith et al. 2014, Basch et al. 2015), проводили рандомизированное, двойное слепое, с контролем по препарату сравнение исследование Фазы 3, с в значительной степени предварительно пролеченными субъектами с прогрессирующим КРПЖ с метастазами в костях. Субъекты были рандомизированы для получения либо кабозантиниба, либо преднизона и первичным измеряемым параметром была ОВ. Предварительно запланированный первичный анализ ОВ был основан на анализе ПНЛ всех рандомизированных субъектов и не продемонстрировал статистически значимого улучшения для субъектов в группе кабозантиниба по сравнению с группой преднизона (ОР=0,90 [95% ДИ: 0,76, 1,06; стратифицированное логранговое р-значение 0,213]); оценки Каплана-Мейера для средней продолжительности ОВ составляли 11,0 месяцев в группе кабозантиниба и 9,8 месяца в группе преднизона (Smith et al 2016). Хотя в исследовании не был достигнут показатель первичного измеряемого параметра, обнадеживающая активность все же была продемонстрирована для вторичного и исследовательского измеряемых параметров. Вторичный измеряемый параметр эффективности представлял собой долю субъектов с ответом согласно сканированию костей (ОССК; определен как уменьшение общей площади поражения на $\geq 30\%$ при сканировании костей по сравнению с исходным значением без прогрессирования заболевания в мягкие ткани) по каждой НРК к 12-ой неделе. Анализ продемонстрировал статистически значимое улучшение ОССК в группе кабозантиниба по сравнению с группой преднизона (42% против 3%; стратифицированное Кохрана-Мантеля-Хензеля [СМН] р-значение $< 0,001$). Средняя продолжительность ОССК была 5,8 по сравнению с 1,8 месяцами. Медианная ВБП по каждому исследователю (исследовательский измеряемый параметр) составляла 5,6 месяца в группе кабозантиниба и 2,8 месяца в группе преднизона (ОР=0,48 [95% ДИ: 0,40, 0,57; стратифицированной логранговое р-значение $< 0,0001$]). Лечение кабозантинибом также было связано с улучшением по биомаркерам, связанным с костной тканью, и частотой побочных эффектов, связанных со скелетом.

Дополнительные обнадеживающие предварительные результаты с субъектами с КРПЖ наблюдались в продолжающемся исследовании Фазы 1, с комбинацией кабозантиниба и ИКТИО ниволумаба (+/-ипилиумаб). Один из девяти зарегистрированных субъектов с метастатическим КРПЖ (11%) испытал ПО, а у 67% произошла стабилизация заболевания как лучший ответ. (Nadal et al. 2017). Эти результаты указывают на потребность дополнительной оценки комбинации кабозантиниба с ИКТИО для КРПЖ.

1.2.5 Клинический опыт применения при немелкоклеточном раке легкого

Кабозантиниб оценивали в качестве единственного агента или в комбинации в нескольких ранних стадиях клинических испытаний у пациентов с поздних стадий развития НМРЛ.

В открытом рандомизированном исследовании Фазы 2 125 субъектов с НМРЛ без генетических изменений EGFR получали кабозантиниб, эрлотиниб или оба агента в комбинации в качестве лечения второй или третьей линии (Neal et al. 2016). По сравнению с только эрлотинибом первичный измеряемый параметр ВБП был значительно улучшен у субъектов, получавших кабозантиниб в качестве единственного агента (4,3 по сравнению с 1,8 месяцами; ОР=0,39, $p=0,0003$) и комбинацию с эрлотинибом (4,7 м 1,8 месяцами; ОР=0,37, $p=0,0003$). Оцененное медианное значение ОВ для субъектов, получавших кабозантиниб, составило 9,2 месяца (95% ДИ 5,1,15,0), для кабозантиниба с эрлотинибом - 13,3 месяца (95% ДИ 7,6, NR), а для только эрлотиниба - 5,1 месяца (95% ДИ 3,3-9,3). ЧОО для субъектов, получавших только кабозантиниб, составила 11%, при этом для комбинации кабозантиниба с эрлотинибом составила 3%, а с одним только эрлотинибом - 3%. Примечательно, что прогрессирование в качестве наилучшего ответа было зарегистрировано для 66% субъектов, получавших только эрлотиниб, по сравнению с 23-24% для субъектов, получавших только кабозантиниб или комбинацию с эрлотинибом. Наиболее распространенные ПЭ 3-ей или 4-ой степени для кабозантиниба в качестве единственного агента представляли собой гипертонию (25%), усталость (15%), мукозит слизистой оболочки полости рта (10%), диарею

(8%) и тромбоэмболические осложнения (8%). Одна смерть из-за дыхательной недостаточности, оцененная как возможно связанная с исследуемым препаратом, произошла в группе кабозантиниба, и одна смерть из-за пневмонии, оцененная как связанная с либо исследуемым препаратом, либо комбинацией, произошла в группе эрлотиниба плюс кабозантиниб.

В рандомизированном исследовании Фазы 2 с прекращением, 60 субъектов с прогрессирующим НМРЛ были включены в исследование и получали кабозантиниб в качестве монотерапии (Schoffski et al 2017). ЧОО составила 10%, и у 48,3% субъектов произошла стабилизация заболевания как лучший ответ. Медианная ВБП в данном исследовании составила 4,0 месяца.

В однокрупном открытом исследовании Фазы 2 26 субъектов с RET-реорганизованным НМРЛ поздних стадий развития получали кабозантиниб в качестве единственного агента терапии (Drilon et al 2016). Исследование достигло своего первичного измеряемого параметра, с общим уровнем ответа 28% (95% ДИ 12, 49). Медианная продолжительность лечения составила 4,7 месяца. Медианная ВБП составила 5,5 месяцев (95% ДИ от 3,8 до 8,4). Медианная ОВ составила 9,9 месяцев (95% ДИ 8,1 не достигнуто). Наиболее распространенными ПЭ 3-ей степени, связанными с лечением, были: повышение уровня липазы (15%), повышение уровня АЛТ (8%), повышение уровня АСТ (8%), снижение количества тромбоцитов (8%) и гипофосфатемия (8%). Случаев смерти, связанных с лечением, зарегистрировано не было.

1.2.6 Иммунологические эффекты

Кабозантиниб является мощным ингибитором множества RTK, которые, как известно, играют важную роль в пролиферации опухолевых клеток и/или неоваскуляризации опухолей, включая MET, VEGFR и RET. Кроме того, мишени кабозантиниба участвуют в стимулировании иммуносупрессии опухолей, включая TYRO3, MER и AXL (киназы семейства TAM). В ходе доклинической и предварительной клинической оценки было показано, что лечение кабозантинибом влияет на опухолевые клетки и микроокружение опухоли таким образом, что потенциально делает их более чувствительными к иммуноопосредованной атаке. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* с использованием мышинной клеточной линии карциномы толстой кишки (MC38-CEA) показали, что лечение кабозантинибом изменяет иммунную модуляцию и формирование иммунной подгруппы (Kwilas et al. 2014). В частности, обработка опухолевых клеток кабозантинибом *in vitro* привела к увеличению экспрессии опухолевыми клетками антигена класса I основного комплекса гистосовместимости (МНС) и большей чувствительности опухолевых клеток к уничтожению, опосредованному Т-лимфоцитами. В мышинной модели опухоли MC38-CEA обработка кабозантинибом приводила к увеличению количества периферических CD8⁺ Т-лимфоцитов, уменьшению регуляторных Т-лимфоцитов (Tregs) и миелоидных клеток-супрессоров (MDSC), и снижению активности Treg супрессоров. Кроме того, синергетические эффекты, включая повышенную инфильтрацию CD8⁺ Т-лимфоцитов и уменьшенную инфильтрацию MDSC и TAM, в мышинной модели опухоли наблюдали, когда вместе с кабозантинибом вводили противораковую вакцину на основе поксивируса.

В клинических условиях уменьшение количества иммуносупрессивных Treg-лимфоцитов после лечения кабозантинибом наблюдалось в Фазе 2 исследования субъектов с прогрессирующей рефрактерной УК, как рассматривается в разделе 1.2.3 (Apolo et al. 2014). В Фазе 2 исследования метастатического трижды отрицательного рака молочной железы у субъектов, получавших кабозантиниб, наблюдалось постоянное увеличение доли циркулирующих CD3⁺ Т-лимфоцитов и стойкое уменьшение количества моноцитов CD14⁺, возможно, отражающее активацию системного противоопухолевого иммунитета (Tolaney et al. 2016).

Вместе представленные выше доклинические и клинические наблюдения показывают, что кабозантиниб способствует созданию иммунопермиссивной среды, которая может создать возможность для синергетических эффектов от комбинированного лечения ингибиторами контрольной точки PD-1.

1.3 Обоснование

1.3.1 Обоснование исследования и дизайна исследования

Обоснование терапевтической комбинации:

Благодаря сильному ингибированию RTK, включая MET, VEGFR и RET, кабозантиниб продемонстрировал клиническую активность в качестве единственного агента при множестве типов опухолей, включая УК, ПМК, КРРПЖ и НМРЛ поздних стадий развития. Кроме того, мишени кабозантиниба вовлечены в стимуляцию опухолевой иммунной супрессии, включая TYRO3, MER, AXL (киназы семейства TAM). Доклинические исследования (Kwilas et al. 2014, Song et al 2015, Lu et al. 2017) и клинические наблюдения за циркулирующими иммуносупрессивными клетками и иммунными эффекторными клетками (Apolo et al. [J Clin Oncol] 2014) предполагают, что кабозантиниб способствует созданию иммунопермиссивной среды, что может создать возможность для синергетических эффектов от комбинированного лечения ИКТИО, которые могут быть независимыми от экспрессии опухолевого PD-L1. Атезолизумаб, эффективный ингибитор PD-L1, который также продемонстрировал клиническую активность при множестве типов опухолей, включая УК, ПМК и НМРЛ, является подходящей комбинированной терапией для данного оценивания.

Обоснование стадии повышения дозы:

На стадии повышения дозы исследования соответствующая доза кабозантиниба и график приема для комбинации кабозантиниба с стандартно дозируемым атезолизумабом будут установлены для субъ-

ектов с прогрессирующей УК или ПМК. Это будет достигнуто за счет внедрения традиционной схемы "3+3" исследования с повышением дозы, с оценкой трех возможных уровней дозы кабозантиниб и двух возможных схем лечения.

Стадия повышения дозы была инициирована согласно стандартному графику дозирования. Три субъекта были включены в группу 1 дозы уровня 1 (кабозантиниб 40 мг в сутки с атезолизумабом 1200 мг в/в, 3 раза в сутки). Во время наблюдения КОГ группы 1 не было никаких дозозависимых токсических эффектов (ОДТ), исПЭ, ПЭОИ или СПЭ для первых трех субъектах; все три субъекта завершили период оценивания ОДТ, и для первого зарегистрированного субъекта было доступно последующее наблюдение по безопасности в рамках Цикла 4. Следующие ПЭ, связанные с кабозантинибом, были зарегистрированы в группе 1 (по одному для каждого субъекта): стоматит, ЛПЭ, диспепсия (каждый 1-ой ступени); гипертония (3-ей ступени). Сообщалось о следующих отклонениях в лабораторных показателях, связанных с кабозантинибом (каждое для одного субъекта, если не указано иное): повышение АСТ, повышение липазы, гипонатриемия, гипоальбуминемия, повышение креатинина сыворотки, протеинурия, повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) (два субъекта), уменьшение абсолютного уровня нейтрофилов (каждый 1-ой ступени); гипофосфатемия (2-ой ступени). Не наблюдали ПЭ 4-ой и 5-ой ступени. Зачисление продолжается в группу 2 на 2-ой уровень дозы (кабозантиниб 60 мг в сутки с атезолизумабом 1200 мг в/в 3 раза в сутки) и в группу 1 с дополнительными 3 субъектами на 1-ый уровень дозы.

Обоснование оценивания выбранных типов опухолей:

На стадии расширения восемь опухолеспецифических групп по УК, ПМК, КРРПЖ и НМРЛ будут зарегистрированы для получения комбинированного лечения, чтобы дополнительно оценить безопасность и эффективность при данных опухолях при рекомендованной дозе и графике приема. Обоснование планируемой группы расширения основано на доступной клинической активности одного агента и безопасности обоих препаратов при этих солидных опухолях. Активность кабозантиниб в качестве единственного агента была продемонстрирована при не леченной и леченной до этого ПМК (Choueiri et al. 2015; Choueiri et al. 2016; Choueiri et al. [J Clin Oncol] 2017), леченной до этого УК (Apolo et al. [J Clin Oncol] 2016), леченной до этого КРРПЖ (Smith et al 2013, Smith et al 2014, Basch et al. 2015, Smith et al. 2016), и НМРЛ (Neal et al. 2016, Drilon et al. 2016, Schoffski et al. 2017). Атезолизумаб продемонстрировал клиническую активность в качестве единственного агента для леченных до этого платиной и не леченных неподходящих для цисплатина УК (Rosenberg et al. 2016; Loria et al. 2016), для леченных до этого ПМК (Bellmunt et al 2016; McDermott et al. 2016), а также в проходивших химиотерапию и не проходивших химиотерапию НМРЛ (Peters et al. 2017; Rittmeyer et al. 2017; Fehrenbacher et al. 2016, Reck et al. 2017). Кроме того, атезолизумаб продемонстрировал стимулирующую клиническую активность в комбинации с антителом, нацеленным на VEGF, при не леченном ПМК (Atkins et al. 2017).

В дополнение к исследованию кабозантиниб в комбинации с атезолизумабом у субъектов, которые уже получали стандартную терапию рака, группы расширения 1, 3 и 4 будут включать в себя субъектов, которые не получали лечения. Это подтверждается наблюдаемой активностью обоих препаратов - кабозантиниб и атезолизумаба в качестве единственного агента, при данных опухолевых показаниях и разнотипных условиях лечения, в которых ИКТИО-терапия изучается у пациентов с раком, не получавших лечения, и получавших лечение до этого. Обоснование расширения группы 1:

В группе расширения 1 будут оцениваться субъекты с не леченной ПМК поздних стадий развития. Современные руководства по лечению пациентов с ПМК поздних стадий развития включают в себя VEGFR-нацеленные препараты в качестве начальной системной противоопухолевой терапии (Escudier et al 2016; Sutent [sunitinib] SmPC; Votrient [pazopanib] SmPC). Кабозантиниб был одобрен для ПМК после предшествующей VEGFR-нацеленной терапии (Choueiri et al. 2015; Choueiri et al. 2016; Cabometyx [cabozantinib] SmPC). В последнее время кабозантиниб продемонстрировал улучшение клинических исходов по сравнению с сунитинибом у нелеченных пациентов с ПМК с прозрачными клетками со средним или низким риском в соответствии с критериями

Международного консорциума базы данных по метастатическим ПМК (IMDC) (Choueiri et al. [J Clin Oncol] 2017; Choueiri et al. [Ann Oncol] 2017). На основании данных результатов кабозантиниб был включен в список рекомендуемой терапии при нелеченной ПМК среднего и низкого риска (NCCN 2017). Кроме того, ингибитор PD-1 ниволумаб был одобрен в качестве одного агента после предшествующей терапии (Opdivo [nivolumab] SmPC), а совсем недавно комбинация ниволумаба и ипилимумаба (антагониста CTLA-4) продемонстрировала улучшение ОВ по сравнению с сунитинибом у нелеченных пациентов с ПМК со средним и плохим прогнозом (Escudier et al. 2017; NCT 02231749). Атезолизумаб также продемонстрировал предшествующую клиническому применению активность в виде единственного агента или в комбинации с агентом бевацизумабом, нацеленным на VEGF, у субъектов с ПМК поздних стадий развития (McDermott et al. 2016; Atkins et al. 2017). Кроме того, продолжаются несколько исследований ИКТИО Фазы 3 в комбинации с агентами, нацеленными на CTLA-4, или в комбинации с VEGF(R)-нацеленной терапией (NCT 02231749; NCT 02684006; NCT 02811861; NCT 02853331; NCT 02420821; NCT 03141177). Данные клинические наблюдения дают надежду относительно клинической активности комбинации кабозантиниб и атезолизумаба у субъектов с ПМК поздних стадий развития.

Обоснование для групп расширения 2, 3, 5 и 7: Как обсуждалось выше, как кабозантиниб, так и ате-

золизумаб продемонстрировали клиническую активность в качестве отдельных агентов у субъектов с ранее леченной УК, ПКК и НМРЛ поздних стадий развития. Оценивание комбинации двух агентов в таких популяциях пациентов может служить для идентификации синергетических эффектов, которые обеспечивают большую клиническую пользу для пациентов. В группе 5 (УК) и 7 (НМРЛ) с пациентами, ранее прогрессировавшими на терапии ИКТИО, комбинация кабозантиниба с атезолизумабом используется в качестве стратегии повторной сенсibilизации к терапии ИКТИО с целью продления ПрО и выживания пациентов с раком. ИКТИО являются стандартными методами лечения УК и НМРЛ поздних стадий развития в условиях первой линии, а также в условиях второй линии (Davarpanah et al. 2017, Hanna et al. 2017). В зависимости от условий лечения, типа опухоли и уровня экспрессии PD-L1, у от 20 до 45% пациентов первоначально есть ответ на терапию ИКТИО в качестве единственного агента. Несмотря на такую клиническую пользу, большое количество пациентов становятся устойчивыми к терапии ИКТИО и проявляют прогрессирование заболевания. Кроме того, подгруппа пациентов не имеет ответа и априори рефрактерна к терапии ИКТИО (прогрессирующее заболевание [ПЗ] как лучший ответ). Существует сильно неудовлетворенная потребность в преодолении устойчивости к терапии ИКТИО. В недавнем исследовании с пациентами с НМРЛ, устойчивость к предшествующей терапии ИКТИО может быть изменена с помощью VEGFR-ИТК (ситраватиниб), который имеет профиль целей, подобный кабозантинибу в комбинации с ниволумабом (Leal et al. 2017). Эти наблюдения подтверждают обоснованность оценивания комбинации кабозантиниба и атезолизумаба для субъектов, которые прогрессировали на или после предшествующей терапии ИКТИО в группах 5 и 7.

Обоснование расширения группы 4:

В группе расширения будут оцениваться 4 субъекта с ранее не леченной УК, не пригодные для цисплатина. Современные руководства по лечению пациентов с УК включают в себя химиотерапию на основе цисплатина (Milowsky et al 2017; Witjes et al 2017). Однако терапия на основе цисплатина связана с значительной токсичностью и, следовательно, применима только для "подходящих" пациентов (Восточная объединенная группа онкологов [ВКОГ] 0-1, функция почек с СКФ ≥ 65 мл/мин, отсутствие нарушений слуха и периферической невропатии [оба ниже 2-ой степени согласно Общей терминологии критериев побочных эффектов (ОТКПО) v4]). Кроме того, большинство пациентов с инвазивной УК старше 65 лет. Лечение пожилых пациентов химиотерапией на основе цисплатина является сложной задачей из-за наличия сопутствующих заболеваний. У пациентов, которые могут получать химиотерапию первой линии на основе цисплатина, медианная выживаемость составляет примерно 15 месяцев, медианная ВБП составляет примерно 8 месяцев, а ЧОО составляет примерно 50% (von der Maase et al. 2000, von der Maase et al. 2005). Несмотря на доступность комбинированной химиотерапии на основе цисплатина, 5-летний уровень выживаемости в данное время составляет всего около 15% и составляет меньше чем 10% для пациентов с висцеральным заболеванием (Sternberg et al. 2006; von der Maase et al. 2005). Это указывает на то, что для лечения УК необходимы более эффективные терапии первой линии. Недавно ИКТИО-терапии, нацеленные на сигнальный путь PD-1 или PD-L1 иммунных клеток и опухолевых клеток, продемонстрировали клиническую эффективность, безопасность и переносимость у пациентов с УК, не получавших ранее лечение с платиной и цисплатином (Tecentriq [атезолизумаб] SmPC; Keytruda [пембролизумаб] SmPC). Кроме того, ИКТИО в настоящее время оцениваются в качестве отдельных агентов, или в виде комбинаций у не леченных пациентов, подходящих для цисплатина, в нескольких исследованиях Фазы 3 (NCT 02807636, NCT 02853305, NCT 02516241, NCT 03036098). Дополнительно в исследовании Фазы 1 кабозантиниба в комбинации с ингибитором PD-1 ниволумабом была отмечена положительная клиническая активность у субъектов с опухолями МПЖ (Nadal et al. 2017). Такие клинические наблюдения представляют потенциал клинической активности комбинированной терапии кабозантиниба с атезолизумабом в группе расширения 4.

Обоснование расширения группы 6:

В группу расширения 6 будут зачислены субъекты с КРРПЖ, которые ранее получали энзалутамид и/или ацетат абиратерона и испытывали прогрессирование заболевания в мягких тканях как показано рентгенографией. Сверхэкспрессия PD-L1 после воздействия энзалутамида была связана с иммунологическим противоопухолевым ответом на терапию ИКТИО (Graff et al. 2016, Bishop et al. 2015). Кроме того, нацеливание на иммуносупрессивные клетки было предложено в качестве стратегии лечения для дополнительного усиления противоопухолевого иммунного ответа у пациентов с раком предстательной железы. Например, было показано, что ингибирование MET препятствует рекрутированию нейтрофилов к опухоли и в лимфатические узлы, и эта активность усиливает Т-лимфоцитарный противоопухолевый иммунитет (Glodde et al. 2017). Доклинические исследования на мышах, лишенных PTEN/p53, получавших кабозантиниб, показали быструю элиминацию инвазивного рака предстательной железы с помощью опосредованного нейтрофилами противоопухолевого врожденного иммунного ответа (Patnaik et al. 2017). Кроме того, высокий уровень циркулирующих КСМП, которые участвуют в уклонении опухоли от иммунитета (Gabrilovich and Nagaraj 2009), ассоциирован с уровнями ПСА и метастазированием (Vuk-Pavlovic et al. 2010, Brusa et al. 2013, Hossain et al. 2015, Idorn et al. 2014). Кроме того, высокие уровни иммуносупрессивных регуляторных Т-лимфоцитов периферической крови (Treg) были выявлены у пациентов с раком предстательной железы и они могут препятствовать противоопухолевому ответу (Miller et

al. 2010). Было показано, что комбинированная терапия кабозантинибом и ИКТИО потенциально применима в доклинической модели КРРПЖ, причем комбинация индуцировала устойчивый ответ как в первичном, так и в метастатическом участках путем снижения иммуносупрессивной активности КСМП в микроокружении опухоли (Lu et al. 2017). Совокупные доклинические данные обосновывают комбинацию кабозантиниба с атезолизумабом в качестве терапевтической стратегии для КРРПЖ.

Обоснование расширения группы 8:

В группу расширения 8 будут зачислены субъекты с неплоскоклеточным НМРЛ стадии IV поздних стадий развития без генетического изменения опухоли (EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E), которые не получали предшествующую терапию ИКТИО. Текущие методические рекомендации по лечению для данной подгруппы пациентов с НМРЛ включают в себя пембролизумаб в качестве единственного агента в качестве терапии первой линии у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (показатель доли опухоли $\geq 50\%$) (Reck et al. 2016, Hanna et al. 2017). Кабозантиниб продемонстрировал активность в качестве единственного агента у не отобранных леченных до этого субъектов с НМРЛ с результатами, сопоставимыми с химиотерапией второй линии стандарта лечения (Neal et al. 2016; Schoffski et al. 2017). Обнадеживающая активность кабозантиниба в качестве единственного агента также была продемонстрирована у не проходивших лечение и проходивших лечение субъектов с НМРЛ с RET-перестройкой (Drilon et al. 2016). Атезолизумаб был одобрен для лечения НМРЛ, у предварительно проходивших химиотерапию, исходя из улучшения ОВ по сравнению с доцетакселом (Rittmeyer et al. 2017). Клинически значимая активность атезолизумаба в качестве единственного агента была также продемонстрирована для отобранных не проходивших лечение субъектов с НМРЛ. Например, ОВ у пациентов, получавших атезолизумаб, выгодно отличалась от исторических данных комбинированной химиотерапии (23,5 месяца с атезолизумабом в сравнении с 1012 месяцами с химиотерапией на основе платины). Уровень объективного ответа у не проходивших лечение и проходивших лечение субъектов с НМРЛ зависел от статуса PD-L1 (Peters et al. 2017). Предварительные результаты у пациентов с раком МПС предполагают, что комбинация кабозантиниба с ИКТИО может развить синергетические эффекты с большей клинической пользой (Nadal et al. ESMO 2017). Такие клинические наблюдения являются многообещающими в плане клинической активности комбинированной терапии кабозантиниба с атезолизумабом в группе расширения 8 пациентов с НМРЛ. Недавно комбинация атезолизумаб/химиотерапия/бевацизумаб продемонстрировала статистически значимое улучшение первичного измеряемого параметра ВВП по сравнению с химиотерапией/бевацизумабом. На момент проведения анализа ВВП данные для ко-первичного измеряемого параметра ОВ не были полными (Reck et al. 2017).

1.3.2 Обоснование выбора дозировки и графика лечения

В соответствии с информацией о назначении в США атезолизумаб будет назначаться в стандартном режиме дозирования 1200 мг в виде в/в инфузии в течение 60 минут (± 15 мин) каждые 3 недели (-2 дня) в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

На стадии повышения дозы кабозантиниб будет вводиться перорально в дозах 20, 40 или 60 мг в группах повышения. Шестьдесят (60) мг - это одобренный уровень таблетированной дозы для лечения ПКК поздних стадий развития одним препаратом, а также доза, используемая для оценки кабозантиниба в качестве единственного агента в исследовании Фазы 2 у субъектов с рецидивирующей или рефрактерной метастатической УК. Стадия повышения дозы была инициирована при уровне дозы 40 мг кабозантиниба в группе 1. Эта доза согласуется с средней суточной дозой 41 мг/день, получаемой субъектами исследования Фазы 3 METEOR при ПКК, и также была рекомендуемой дозой, определенной для кабозантиниба для клинической оценки в комбинации с ниволумабом, другим антителом-ингибитором пути PD-1/PD-L1 (Apolo et al [Ann Oncol] 2016). В группе 1 не было выявлено ОДТ, и продолжается регистрация в группу 2 на дозу 60 мг кабозантиниба и расширение группы 1 тремя дополнительными субъектами.

Первоначальные группы используют стандартную схему дозирования, когда прием кабозантиниба и атезолизумаба начинается в День 1 Цикла 1. После оценки первоначальных групп повышения дозы при стандартном графике дозирования Комитет по оценке групп (КОГ) может принять решение зачислить дополнительные группы субъектов на стадию повышения дозы, которые получают свою первую инфузию атезолизумаба через 21 день после первой дозы кабозантиниба (вводный график дозирования кабозантиниба). Цель запуска реализации данного графика - помочь КОГ оценить, будут ли субъекты лучше переносить комбинацию кабозантиниба и атезолизумаба, если бы сначала была предоставлена возможность оптимизировать их переносимость только к кабозантинибу. Уровни дозы кабозантиниба для данных групп будут определены КОГ, но не будут превышать 60 мг в сутки.

После того, как все субъекты, зачисленные на стадию повышения дозы, завершили период оценки ОДТ, КОГ порекомендует дозу кабозантиниба и график для стадии расширения на основе всех доступных данных по безопасности. Субъекты, которые регистрируются на стадию расширения группы дозы, будут получать данную суточную дозу кабозантиниба, а также 1200 мг в/в инфузий атезолизумаба раз в 3 недели.

1.4 Оценивание общего риска-пользы

В исследовании будут оцениваться безопасность, переносимость и предварительная активность ка-

бозантиниба в комбинации с атезолизумабом при опухолевых симптомах, когда оба препарата в качестве отдельных агентов либо получили нормативное одобрение, либо продемонстрировали стимулирующую клиническую активность в ранних стадиях клинических испытаний (смотрите Разделы 1.1.1 и 1.2). Кроме того, научное обоснование для лечения комбинацией кабозантиниба с ИКТИО было установлено как в доклинических, так и в клинических условиях (Kwilas et al. 2014, Apolo et al. 2014, Tolaney et al. 2016). Кроме того, была продемонстрирована безопасность и предварительная клиническая активность кабозантиниба в комбинации с ингибитором PD-1 ниволумабом у пациентов, не получавших ИКТИО, в исследовании Фазы 1 у субъектов с раком МПС, включая метастатическую УК и ПКК (Nadal et al. [Ann Oncol] 2017). Кроме того, в недавнем исследовании было продемонстрировано, что ниволумаб в комбинации с ИТК с профилем целей как у кабозантиниба (мишени ингибирования, которые регулируют иммунную систему), был способен обеспечить клиническую пользу для пациентов с раком, которые прогрессировали на терапии ИКТИО (Leal et al. 2017). Последнее предполагает, что комбинирование лечения ИКТИО с кабозантинибом может обеспечить микроокружение опухоли, которое способствует повторной сенситизации к лечению ИКТИО после прогрессирования, что может потенциально удовлетворить важную неудовлетворенную потребность, поскольку у большинства больных раком развивается резистентность, а у некоторые пациенты априори рефрактерные к терапии ИКТИО.

Профили безопасности как кабозантиниба, так и атезолизумаба хорошо описаны на основе многочисленных клинических оценок. Тем не менее, неизвестно, имеет ли комбинация кабозантиниба с атезолизумабом такой же приемлемый профиль безопасности, как это наблюдается для них в качестве отдельных агентов. Во время начальной стандартной стадии повышения дозы "3+3" безопасная доза и режим дозирования кабозантиниба, который может вводиться в комбинации с стандартной дозой атезолизумаба в данной популяции исследования, будут определены КОГ (Раздел 12.1). Рекомендованная доза для Фазы 2 будет оценена во всех восьми опухолевых группах на стадии расширения. На протяжении всего исследования всем зарегистрированным субъектам придется регулярно выполнять посещения для оценки безопасности, чтобы обеспечить адекватный контроль и отчетность по ПЭ. Надзорный комитет исследования рассмотрит данные о безопасности и эффективности на стадии расширения и примет решение о дальнейшем расширении групп 5 и 7 после того, как будут зачислены первые 30 субъектов (Раздел 9.1.2 и 12.2). В дополнение к КОГ, Исполнительный комитет по безопасности спонсора (ИКБ; Раздел 12.3) рассмотрит все данные по безопасности для субъектов данного исследования. На дату обзора КОГ первых трех субъектов, включенных в группу 1, стадия повышения дозы для группы 1 (40 мг кабозантиниба в комбинации с 1200 мг атезолизумаба) по стандартному графику дозирования была завершена с благоприятным профилем безопасности. В настоящее время продолжается зачисление в группу 2 (60 мг дозы кабозантиниба) и расширение группы 1 дополнительными субъектами.

Чтобы минимизировать риски по безопасности для участвующих субъектов, этот протокол имеет критерии приемлемости, присущие популяциям, и включает в себя разрешение снижения дозы (кабозантиниб) и отсрочку лечения (кабозантиниб, атезолизумаб). Периодические клинические оценивания (физическое обследование, основные показатели жизнедеятельности и электрокардиографические оценивания) и клинические лабораторные анализы будут отслеживать токсичность, связанную с кабозантинибом и атезолизумабом. Субъекты также будут тщательно наблюдаться на предмет наличия ПЭ, потенциально связанных с ингибированием VEGFR кабозантинибом, включая: перфорацию желудочно-кишечного тракта (ЖК), образование свищей, раневое расширение, серьезное кровотечение, протеинурию, гипертензию, тромбозмболические осложнения, остеонекроз и обратимую заднюю лейкоэнцефалопатию (СОЗЛ), а также связанные с иммунитетом побочные эффекты, связанные с атезолизумабом (пневмонит, гепатит, колит, эндокринопатии, кожные заболевания, глазные явления, неврологическую токсичность, панкреатит и инфекции).

Исходя из активности кабозантиниба и атезолизумаба в качестве отдельных агентов и продемонстрированной переносимости кабозантиниба в комбинации с другим ИКТИО (ниволумабом), потенциальная польза от применения кабозантиниба в комбинации с атезолизумабом, по-видимому, перевешивает потенциальные риски у субъектов с УК, ПКК, КРРПЖ и НМРЛ поздних стадий развития.

2 Цели исследования

Стадия повышения дозы:

Основная цель заключается в следующем:

Определить максимальную переносимую дозу (МПД) и/или рекомендуемую дозу, и график для последующей стадии повышения ежедневного перорального приема кабозантиниба у субъектов с солидными опухолями при приеме в комбинации с атезолизумабом.

Вторичная цель заключается в следующем:

Оценить ФК в плазме ежедневного перорального приема кабозантиниба у субъектов с солидными опухолями при применении в комбинации с атезолизумабом.

Оценить безопасность комбинированной терапии путем оценки частоты и тяжести несерьезных ПЭ и серьезных побочных эффектов (СПЭ), включая исПЭ и ПЭОИ.

Исследовательская цель заключается в следующем:

Корреляция анализов иммунных клеток, опухолевых клеток и биомаркеров крови с клиническим

исходом

Стадия расширения:

Основная цель и измеряемый параметр являются следующими:

Оценить предварительную эффективность путем оценки ЧОО, оцениваемой согласно КООСО 1.1

Вторичная цель заключается в следующем:

Оценить безопасность комбинированной терапии путем оценки частоты и тяжести несерьезных ПЭ и СПЭ, включая испЭ и ПЭОИ.

Исследовательские цели и измеряемые параметры:

ЧОО, оцененная исследователем в соответствии с модифицированным КООСО для иммунного ответа.

ПрО, оцененная исследователем в соответствии с КООСО 1.1

ВБП, оцененная исследователем в соответствии с КООСО 1.1

Общая выживаемость

Корреляция анализов иммунных клеток, опухолевых клеток и биомаркеров крови с клиническим исходом.

Изменения в инфильтрации опухоли и/или гистологии, или други молекулярные изменения, определенные по необязательной биопсии опухоли.

Дополнительно оценить ФК в плазме ежедневного перорального приема кабозантиниба у субъектов с солидными опухолями при применении в комбинации с атезолизумабом.

Только для КРРПЖ: Изменения по ПСА и оценка статуса репарации ошибочно спаренных оснований (MMR) и микросателлитной нестабильности (MSI).

3 План клинического исследования

3.1 Обзор

Это многоцентровое открытое исследование Фазы 1b для оценки безопасности, переносимости, предварительной эффективности и ФК кабозантиниба, принимаемого в комбинации с атезолизумабом, у субъектов с УК, ПКК, КРРПЖ, и НМРЛ поздних стадий развития. Данное исследование состоит из двух стадий: стадия повышения дозы и стадия расширения.

3.2 Центры проведения исследования

Стадия повышения дозы в данном исследовании будет проводиться в вплоть до пяти клинических центрах в Соединенных Штатах. Для стадии расширения будут добавлены дополнительные центры в США и Европе (всего около 50 центров).

3.3 Обеспечение анонимности данных и рандомизация

Это открытое исследование с назначением в группу лечения, основанным на текущем зарегистрированном уровне дозы на стадии повышения дозы и типе опухоли, и предшествующей противораковой терапии на стадии расширения. В этом исследовании не будет обеспечения анонимности данных или рандомизации.

3.4 Период до лечения

Потенциальные субъекты будут проверены на предмет соответствия критериям пригодности. Квалификационные скрининговые оценивания должны проводиться в течение 28 дней до первой дозы исследуемого лечения, если не указано иное (определенные лабораторные показатели должны быть получены ближе к первой дозе; подробности смотрите в таблицах оценивания [стадия повышения дозы, Приложение А; стадия расширения, Приложение В])).

3.5 Период лечения

Субъекты будут получать лечение в рамках исследования до тех пор, пока они продолжают испытывать клиническую пользу по мнению исследователя или до тех пор, пока не возникнет неприемлемая токсичность, необходимость последующего системного противоопухолевого лечения или до тех пор, пока какие-либо другие причины прекращения лечения не будут указаны в протоколе (Раздел 3.8). Лечение может продолжаться после обнаружения рентгенографией прогрессирования до тех пор, пока исследователь полагает, что субъект все еще получает клиническую пользу от исследуемого лечения, и что потенциальная польза от продолжения исследуемого лечения превышает потенциальный риск. Должна использоваться клиническая оценка для того, чтобы позволить лечение вне прогрессирования согласно рентгенографии. Субъекты с клинически значимым ухудшением симптомов во время прогрессирования согласно рентгенографии могут не подходить для дальнейшего лечения. Следует учитывать возможность отсроченного противоопухолевого иммунного ответа: смешанные ответы с уменьшающимися и увеличивающимися размерами опухолевых очагов в один и тот же момент времени визуализации или появление новых очагов поражения до достижения ответа согласно радиологии сообщались для ИКТИО. Прекращение введения одного компонента комбинации исследуемого лечения при продолжении приема другого может быть разрешено с уведомлением спонсора.

Все зарегистрированные субъекты будут получать наилучшую поддерживающую помощь во время исследуемого лечения. Это исключает системную непротокольную противораковую терапию, которая требует прекращения исследуемого лечения. Разрешенные модификации относительно исследуемого лекарственного средства для борьбы с ПЭ будут включать в себя снижение дозы (с 60 до 40 мг в день, с

40 до 20 мг в день или с 20 мг в день до 20 мг раз через сутки (р/ч/с)), или перерывы в приеме кабозантиниба и отсрочки введения дозы атезолизумаба.

3.5.1 Стадия повышения дозы

Основной целью стадии повышения дозы является определение МПД и/или рекомендуемой дозы стадии расширения и графика приема для кабозантиниба при его применении в комбинации с стандартным графиком дозирования атезолизумаба (инфузия 1200 мг, один раз в 3 недели).

Для оценки будут рассмотрены три уровня суточной таблетированной дозы кабозантиниба: 20, 40 и 60 мг. Атезолизумаб будет вводиться в виде инфузии 1200 мг один раз в 3 недели (табл. 3-1).

Период оценки ОДТ определяется как 21 день после введения первой дозы атезолизумаба. Субъекты будут добавляться в группы повышения из 3-6 субъектов, используя схему "3 плюс 3", и дозирование будет начато с уровня дозы 40 мг кабозантиниба. Субъекты с УК или ПКК поздних стадий развития будут соответствовать критериям данных групп, и группы могут содержать комбинацию субъектов с такими типами опухолей. На данной стадии КОГ будет принимать решение об открытии новой группы, когда все субъекты в текущей группе завершат период оценивания ОДТ. Решения о зачислении в группу будут в значительной степени зависеть от отчетов по ОДТ для субъектов в течение периода оценивания ОДТ, но будут учитываться все доступные данные по безопасности и ФК при принятии решения о повышении или уменьшении дозы в следующей группе, или расширении текущей группы. Правила принятия решения об увеличении/уменьшении дозы, основанные на ОДТ, приведены в табл. 3-2, а определения ОДТ представлены в Разделе 3.5.1.4. Субъект, исключенный из исследования из-за неспособности получить первую дозу атезолизумаба или по меньшей мере 75% обязательных доз кабозантиниба в течение периода оценки ОДТ по причинам, не связанным с безопасностью (например, отзыв согласия, несоблюдение режима, прогрессирование заболевания, или ПЭ, оцененные как не относящиеся к изучаемому лечению), может быть заменен.

Таблица 3-1. Комбинации доз для оценки эффективности на стадии повышения дозы

Относительный уровень дозы	Кабозантиниб	Атезолизумаб
2	60 мг перорально раз в сутки	1200 мг в/в р3н
1	40 мг перорально раз в сутки	1200 мг в/в р3н
-1	20 мг перорально раз в сутки	1200 мг в/в р3н

в/в - внутривенно; р3н - раз в три недели

Таблица 3-2: Правила принятия решений на стадии повышения дозы
Количество субъектов на группу с

ОДТ в текущей группе	Правила принятия решения о повышении дозы
0 из 3	Зарегистрируйте трех субъектов на следующий более высокий уровень дозы. Если текущий уровень дозы не соответствовал определенной в протоколе максимальной дозе кабозантиниба (60 мг), КОГ может принять решение о параллельном зачислении дополнительных трех субъектов на текущий уровень дозы. Если текущая группа была обработана в соответствии с протоколом, определяющим максимальную дозу кабозантиниба (60 мг), зарегистрируйте еще трех субъектов на такой уровень дозы.
0 из 6	Провести дополнительное зачисление на текущий уровень дозы.
1 из 3	Зарегистрируйте еще трех субъектов на следующий более высокий уровень дозы.
1 из 6	Зарегистрируйте трех субъектов на следующий более высокий уровень дозы, пока оценивание такого уровня дозы не завершится. Если текущую группу лечили по протоколу, определяющему максимальный уровень дозы кабозантиниба (60 мг), проведите дальнейшее зачисление на стадию повышения дозы.
≥ 2 из 3 или 6	Зарегистрируйте трех дополнительных субъектов на следующий более низкий уровень дозы, до тех пор, пока субъекты лечатся на таком уровне. Если текущую группу лечили на минимальном уровне дозы кабозантиниба (20 мг), определенном протоколом, продолжите зачисление на стадию повышения дозы.

КОГ, Комитет по оценке групп; ОДТ, ограничивающая дозу токсичность.

МПД для кабозантиниба будет определяться как наивысший оцененный уровень дозы, при котором не более чем у 1 из 6 субъектов наблюдается ОДТ. Поскольку уровни дозы кабозантиниба выше 60 мг не будут оцениваться, МПД для кабозантиниба может не достигаться. Рекомендованная доза для стадии расширения будет определяться КОГ на основе ОДТ, наблюдаемых в течение периода оценивания ОДТ, и другой соответствующей информации по безопасности.

Субъекты на стадии повышения дозы могут продолжать получать лечение в рамках исследования после завершения периода оценивания ОДТ. КОГ будет оценивать данные безопасности и ФК, собранные во время и после периода оценивания ОДТ, чтобы принимать обоснованные решения о зачислении в группу, повышении/уменьшении дозы и МПД, или рекомендуемой дозе и определении графика.

3.5.1.1 Графики дозирования

Субъекты, находящиеся на стадии повышения дозы, будут получать лечение согласно исследованию по одному из двух графиков дозирования: стандартному графику дозирования или графику дозирования кабозантиниба. Начальная стадия повышения дозы будет следовать стандартному графику дозирования. Могут быть использованы дополнительные группы на стадии повышения дозы после вводного графика дозирования кабозантиниба по запросу КОГ, если после оценки стандартного графика дозирования не определена рекомендуемая доза стадии расширения. Те же уровни дозы кабозантиниба будут применяться в вводном графике дозирования кабозантиниба, что и в стандартном графике дозирования (Табл. 3-1).

3.5.1.2 Стандартный график дозирования

Начальные группы повышения дозы будут придерживаться комбинированной схемы введения согласно "Стандартному графику дозирования" с первой инфузией атезолизумаба, назначенной в тот же день, что и первая доза кабозантиниба (в Ц1Д1).

3.5.1.3 Вводный график дозирования кабозантиниба

Если анализ данных по безопасности для всех зарегистрированных субъектов, следовавших стандартному графику дозирования, не дает рекомендованной дозы для стадии расширения, КОГ может принять решение о включении дополнительных групп субъектов в стадию повышения дозы, получавших

лечение согласно "вводному графику дозирования кабозантиниба". Субъекты в таких группах начнут лечение кабозантинибом в Ц1Д1 и получат свою первую инфузию атезолизумаба через 21 день в цикле 2 день 1 (Ц2Д1). Субъекты будут оцениваться только на наличие ОДТ в течение 21-дневного периода после получения первой инфузии атезолизумаба (период оценки ОДТ). Эти группы будут зарегистрированы в соответствии со стратегией "3+3", описанной выше, но КОГ может зачислять субъектов на один или большее количество уровней дозы, чтобы гарантировать, что достаточное количество субъектов достигнет периода оценки ОДТ, все еще получая назначенную для группы дозу (т. е., не испытывали снижения дозы при вводном графике дозирования кабозантиниба). Введение первой дозы атезолизумаба не должно происходить, пока лечение кабозантинибом прерывается; начало цикла 2 следует отложить до тех пор, пока лечение кабозантинибом не возобновится, не будет хорошо переносимым, и исследователь установит, что атезолизумаб может быть введен безопасно. Субъекты, которые прекратили лечение кабозантинибом во время цикла 1 согласно вводному графику дозирования кабозантиниба, не будут иметь права на прием атезолизумаба во время исследования.

Цель данного графика дозирования - помочь КОГ оценить, могли бы субъекты улучшить переносимость комбинации кабозантиниба и атезолизумаба, если бы сначала была предоставлена возможность оптимизировать их переносимость только к кабозантинибу в течение трехнедельного вводного периода. КОГ будет учитывать данные о безопасности из всех групп повышения дозы при определении рекомендуемой дозы и графика стадии расширения.

3.5.1.4 Ограничивающие дозу токсичности

Токсичности, ограничивающие дозу, будут определены КОГ при рассмотрении всех имеющихся для группы данных и определены как любое из следующего, происходящего в течение периода оценки ОДТ:

1. Любой связанный ПЭ, который, по мнению КОГ, имеет потенциальное клиническое значение, так что дальнейшее повышение дозы кабозантиниба может подвергнуть субъектов неприемлемому риску.

2. Любой связанный ПЭ 3-ей степени, который является неожиданным по степени тяжести и/или продолжительности по сравнению с известными профилями безопасности кабозантиниба и атезолизумаба при использовании в качестве отдельных агентов, и с которым нельзя справиться путем модификации дозы (уменьшения или прерывания) и адекватной поддерживающей терапии, и требует долговременного прекращения приема кабозантиниба и/или атезолизумаба.

3. Неспособность принять 75% от запланированной дозы кабозантиниба в течение периода оценивания ОДТ из-за связанного с лечением ПЭ

Примеры ПЭ, которые не будут рассматриваться как ОДТ:

Временные ПЭ, связанные с инфузией, которые можно контролировать с помощью медикаментозного лечения (например, симптомы гриппа, лихорадка)

ПЭ, связанные с усугублением опухолевых симптомов (то есть локализованная боль, раздражение в местах опухоли)

Любой ПЭ 3-ей степени (независимо от связи с лечением в рамках исследования), который КОГ определяет как таковой, что с низкой вероятностью поставит под угрозу безопасность субъекта и допускается до $\leq$ 1-ой степени или контролируется адекватным поддерживающим лечением, включая короткие задержки или снижение дозы. Они могут включать в себя побочные эффекты, которые, как ожидается, имеют место при терапии одним агентом с использованием кабозантиниба или атезолизумаба (то есть гипертония, кожная токсичность, головная боль, тошнота, усталость, рвота, диарея).

Отдельные лабораторные показатели, которые выходят за пределы нормы, и вряд ли связаны с исследуемым лечением и не имеют клинических коррелятов.

3.5.2 Стадия расширения

После того, как КОГ определит рекомендуемую дозу и график введения кабозантиниба в комбинации с атезолизумаба, исследование перейдет в стадию расширения. На данной стадии будет зарегистрировано восемь групп расширения для субъектов с УК, ПМК, КРРПЖ и НМРЛ поздних стадий развития для получения дополнительных данных по безопасности, ФК и фармакодинамике при рекомендуемой дозе и графике. Сокращенное описание групп расширения 1-8 приведено в табл. 3-3.

Таблица 3-3. Сводные данные по группам расширения

Группа	Тип опухоли (гистология)	Сокращенное описание пригодности	Размер начальной группы (n)	Возможно дополните- льное зачислени (n)
1	ПКК (прозрачная клетка)	Не назначалась предварительная системная противораковая терапия	30	–
2	УК (переходная клетка)	Назначалась предварительная платиносодержащая химиотерапия	30	–
3	УК (переходная клетка)	Не пригодные для лечения цисплатином, но до этого не назначалась системная противораковая терапия	30	–
4	УК (переходная клетка)	Пригодные для лечения цисплатином, но до этого не назначалась системная противораковая терапия	30	–
5	УК (переходная клетка)	Назначалась предварительная терапия ингибитором контрольных точек иммунного ответа	30	50
6	КРРПЖ (адено)	Назначалась предварительная терапия энзалутамидом и/или абиратероном	30	–
7	НМРЛ (не- плоскоклеточны й)	Назначалась предварительная терапия ингибитором контрольных точек иммунного ответа	30	50
8	НМРЛ (не- плоскоклеточны й)	Не назначалась предварительная терапия ингибитором контрольных точек иммунного ответа	30	–

Всего зарегистрировано 240 340

Все группы расширения первоначально будут включать в себя 30 субъектов. Из-за высокой неудовлетворенной потребности пациентов, которые прогрессировали на предшествующей терапии ИКТИО, Надзорный комитет исследования (Раздел 12.2) может после рассмотрения данных по группах расширения 5 и 7 позволить дополнительное зачисление в каждую 50 субъектов для дополнительной оценки клинической активности и безопасности кабозантиниба в комбинации с атезолизумабом после прогрессирования на ИКТИО (Раздел 9.1.2). Все субъекты, зачисленные в группу расширения, будут придерживаться одного и того же графика оценивания и инструкций по дозированию. Для получения более подробной информации о пригодности субъектов для данного исследования обратитесь к критериям включения и исключения (Раздел 4.2 и 4.3). Обоснования зачисления в каждую группу расширения приведены в разделе 1.3.1.

Только один уровень дозы и график дозирования будут оцениваться на стадии расширения: стандартный график дозирования (Раздел 3.5.1.2) или вводный график дозирования кабозантиниба (Раздел 3.5.1.3). Субъекты, которые прекратили лечение кабозантинибом во время цикла 1 не будут иметь права на прием атезолизумаба во время исследования, если вводный график дозирования кабозантиниба представляет собой выбранный КОГ график дозирования для стадии расширения.

3.6 Период после лечения и последующее наблюдение

Окончательное оценивание безопасности будет проведено после лечения при контрольном посещении через 30 (+14) дней после даты принятия решения о прекращении лечения. Если субъект испытывает СПЭ, ПЭОИ, или ПЭ 3-тней или 4-ой степени, или во время этого посещения, за ним продолжают наблюдение до тех пор, пока ПЭ не будет устранен, ПЭ не улучшится до 2-ой степени или ниже, или исследователь определит, что побочный эффект стал стабильным или необратимым. В течение периода после лечения будут наблюдать за выживанием каждого субъекта. Исследователь (или назначенное им лицо) будет связываться с субъектом, по меньшей мере, так часто, как каждые 12 недель (± 7 дней) после контрольного посещения после периода лечения, до тех пор, пока срок наблюдения за субъектом не истечет или спонсор не решит прекратить сбор этих данных для исследования.

3.7 Фаза поддержания

Когда будет собрано достаточное количество данных для адекватной оценки всех измеряемых параметров исследования, и после уведомления спонсора, субъекты, остающиеся на лечении в рамках исследования, перейдут в фазу поддержания. В фазе поддержания субъекты будут продолжать получать лечение в рамках исследования до тех пор, пока не будет соблюден установленный протоколом критерий отмены лечения. После уведомления спонсора субъектам может быть разрешено отменить один компонент исследуемого лечения, но они продолжают получать другой. После выполнения фазы поддержания исследование будет считаться завершенным в центрах и в странах, в которых больше нет активных субъектов.

В фазе поддержания субъекты должны проходить периодическое оценивание безопасности (включая анализы локальной лаборатории) и оценивание опухолей; характер и частота таких оценок должны соответствовать стандарту медицинской помощи, если это разрешено местными правилами. Исследователь несет ответственность за обеспечение того, чтобы посещения субъектов происходили достаточно часто и проводились адекватные оценивания для обеспечения безопасности субъекта. Для продолжения сбора важной информации о безопасности на субъектах, которые все еще участвуют в исследовании, отчетность по СПЭ, ПЭ (включая ПЭОИ), независимо от того, серьезны они или нет, и приводят ли к модификации дозы или прекращению лечения; исПЭ; и другим регистрируемым побочным эффектам (ошибки при беременности и приеме лекарств с остаточными явлениями) должна продолжаться в соответствии с требованиями протокола, специфичными для фазы поддержания (Раздел 5.4).

Оценивания в период после лечения (включая контрольное посещение для наблюдения после прекращения лечения) не требуются для субъектов, которые прекращают лечение в рамках исследования в фазе поддержания (такие субъекты должны придерживаться стандарта лечения). Дополнительная информация доступна в Приложении С.

3.8 Прекращение лечения и досрочные исключения

Субъекты могут прекратить исследуемое лечение и оценивания, или отозвать свое согласие на участие в исследовании в любое время без ограничений. Когда субъекты отзывают согласие, все процедуры исследуемого лечения будут остановлены. Исследователь может досрочно исключить субъекта из исследуемого лечения или из исследования, если, по его или ее клиническому суждению, это отвечает наилучшим интересам субъекта или если субъект не может соблюдать протокол. Исследователь также исключит субъекта из исследуемого лечения или из исследования по просьбе спонсора или, если спонсор решит прекратить исследование.

Кроме того, любое из следующих условий требует исключения субъекта из исследуемого лечения:

Субъект больше не испытывает клинической пользы, определяемой исследователем (например, клиническое ухудшение, связанное с прогрессированием заболевания, и которое вряд ли изменится при продолжении исследуемого лечения и/или поддерживающем лечении).

Исследователь считает, что неприемлемые побочные эффекты могут быть связаны с комбинированным исследуемым лечением. Тем не менее, прекращение приема одного компонента комбинированного исследуемого лечения при продолжении приема другого может быть разрешено с уведомлением спонсора в попытке справиться с такими побочными эффектами у субъектов, испытывающих клиническую пользу.

Следователь считает, что не в интересах субъекта продолжать участие в исследовании.

Участие в другом клиническом исследовании с использованием исследуемого агента, исследовательского медицинского устройства или другое вмешательство.

Необходимость лечения непротокольной системной противоопухолевой терапией.

Необходимость прерывания любого исследуемого препарата на срок больше чем 12 недель из-за связанных с лечением ПЭ, если это не одобрено спонсором.

Отказ сексуально активных фертильных субъектов (исключая стерилизованных субъектов) исполь-

зовать принятые с медицинской точки зрения способы контрацепции.

Женские субъекты, которые становятся беременными.

Запрос субъекта о прекращении исследуемого лечения (с одновременным отзывом информированного согласия или без него).

Значительное несоблюдение графика протокола по мнению исследователя или спонсора.

Спонсор должен быть уведомлен обо всех прекращениях лечения в рамках исследовании субъектов и досрочном исключении из исследования как можно скорее. Причина прекращения или отказа будет задокументирована.

Для субъектов, которые прекращают исследуемое лечение, должны быть предприняты все усилия для проведения процедур наблюдения, определенных протоколом, включая оценивания в конце лечения, последующее наблюдение за выживанием и последующее противораковое лечение до тех пор, пока согласие на участие в исследовании также не отозвано.

Если субъект не возвращается для посещений, определенных протоколом, необходимо предпринять усилия, чтобы определить причину. Если субъект не может быть достигнут по телефону, субъекту, как минимум, должно быть отправлено заказное письмо (или его законному опекуну) с просьбой связаться с клиникой.

Если субъект исключен из исследуемого лечения из-за ПЭ (включая ПЭОИ), считающегося связанным с исследуемым лечением, и эффект продолжается 30 дней после последней дозы исследуемого лечения, за эффектом нужно наблюдать до его устранения, или определения исследователем что эффект стал стабильным или необратимым.

Если субъект отзывает согласие на участие в исследовании, дополнительные процедуры исследования или оценки не будут проводиться, и не будут собираться какие-либо дополнительные данные из исследования по этому субъекту, кроме определения статуса выживания для субъектов, зарегистрированных на стадию расширения. Эта информация может быть получена из общедоступных документов, таких как государственная статистика естественного движения населения или некрологов, в соответствии с местным законодательством.

3.9 Замена субъектов

Только субъекты, которые подписывают информированное согласие и получают какое-либо исследуемое лечение, будут считаться зарегистрированными.

На стадии повышения дозы, если зарегистрированный субъект не получает первую дозу атезолизумаба или по меньшей мере 75% обязательных доз кабозантиниба в течение периода оценки ОДТ по причинам, не связанным с безопасностью (например, отзыв согласия, несоблюдение приема, прогрессирование заболевания, или ПЭ, оцениваемые как не связанные с лечением в рамках исследования), он или она будет заменен (то есть, дополнительный субъект будет добавлен в группу). Кроме того, будут заменены субъекты на вводном графике дозирования кабозантиниба, которые по какой-либо причине (включая безопасность) прекращают лечение до получения первой дозы атезолизумаба. Субъекты, которые получают атезолизумаб, но не в состоянии завершить период оценки ОДТ из-за ПЭ, связанного с лечением в рамках исследования, не будут заменяться. Субъекты, которых заменяют новыми, не будут приниматься во внимание при принятии решений об увеличении дозы, но по возможности будут использоваться для оценивания безопасности и других оценок.

Субъектов, зарегистрированных на стадию расширения, не будут заменять.

4 Популяция исследования

4.1 Целевая популяция

На данное исследование будут зачислять субъектов с ПКК и УК поздних стадий развития. Конкретные популяции с этими типами опухолей будут незначительно отличаться между стадией повышения дозы и стадией расширения исходя из предшествующего лечения. Критерии приемлемости для данного исследования были тщательно рассмотрены для обеспечения безопасности субъектов исследования и обеспечения целостности результатов исследования. Крайне важно, чтобы субъекты полностью соответствовали всем критериям включения и ни одному из критериев исключения. Спонсор не будет делать исключений по критерию приемлемости исследования.

4.2 Критерии включения

Субъект должен соответствовать всем следующим критериям, чтобы иметь право на участие в исследовании:

1. Цитологически или гистологически и рентгенологически подтвержденная солидная опухоль, которая является неоперабельной, локальной поздних стадий развития, метастатической или рецидивирующей:

Стадия повышения дозы:

Субъекты с УК (включая почечную лоханку, мочеточник, мочевого пузырь, уретру) после предшествующей терапии на основе платины или

Субъекты с ПКК (гистология - прозрачные клетки, непрозрачные клетки) с или без предшествующей системной противораковой терапии

Стадия расширения:

Группа расширения 1: Субъекты с ПКК с гистологией прозрачных клеток (в том числе со смешанным саркоматоидным компонентом) и без предшествующей системной противораковой терапии.

Группа расширения 2: Субъекты с УК с гистологией переходных клеток (включая почечную лоханку, мочеточник, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал), прогрессирование у которых подтверждено рентгенологически при или после платиносодержащей химиотерапии, включая субъектов, которые получали предшествующую неоадьювантную или адьювантную платиносодержащую терапию с рецидивом заболевания < 12 месяцев, считая от конца последней терапии.

Группа расширения 3: Субъекты с УК с гистологией переходных клеток (включая почечную лоханку, мочеточник, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал), которые являются неподходящими для химиотерапии на основе цисплатина и ранее не получали системную противораковую терапию для лечения неоперабельного локального поздних стадий развития или метастатического заболевания.

Непригодность для химиотерапии на основе цисплатина определяется по одному из следующих критериев:

Нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] > 30 мл/мин/1,73 м² и < 60 мл/мин/1,73 м², потеря слуха ≥ 25 дБ на двух смежных частотах, или периферическая невропатия ≥ 2-ой степени по ОТКПО v4.

Допускается предварительная неоадьювантная или адьювантная химиотерапия на основе платины, если рецидив заболевания имел место > 12 месяцев после окончания последней терапии.

Группа расширения 4: Субъекты с УК с гистологией переходных клеток (включая почечную лоханку, мочеточник, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал), которые являются подходящими для химиотерапии на основе цисплатина и ранее не получали системную противораковую терапию для лечения неоперабельного локального поздних стадий развития или метастатического заболевания.

Допускается предварительная неоадьювантная или адьювантная химиотерапия на основе платины, если рецидив заболевания имел место > 12 месяцев после окончания последней терапии.

Группа расширения 5: Субъекты с УК с гистологией переходных клеток (включая почечную лоханку, мочеточник, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал), прогрессирование у которых подтверждено рентгенологически при или после предшествующего приема одного ингибитора контрольных точек иммунного ответа (анти-PD-1 или анти-PD-L1) в качестве самой последней терапии для лечения неоперабельного локального поздних стадий развития или метастатического заболевания.

Допускается до 2 линий предшествующей системной противораковой терапии для лечения локального поздних стадий развития или метастатического УК, включая предшествующее лечение с помощью агента анти-CTLA-4.

Исключены субъекты, которые ранее проходили комбинированную терапию ингибитором контрольных точек иммунного ответа (анти-PD-1 или анти-PD-L1) VEGFR-нацеленным ИТК.

Группа расширения 6: Субъекты с метастатическим КРПЖ (аденокарцинома предстательной железы без нейроэндокринной дифференцировки или мелкоклеточных признаков), у которых подтверждено рентгенологически прогрессирование в мягких тканях при или после приема энзалутамида и/или ацетата абиратерона для лечения метастатического заболевания.

(Примечание: прогрессирование по ПСА или прогрессирование в костях не позволяют определить пригодность).

Не допускается предшествующая химиотерапия, за исключением доцетаксела, назначаемого в комбинации с анти-андрогенной терапией (ААТ) для лечения прогрессирующего заболевания, чувствительного к кастрации, до лечения энзалутамидом и/или ацетатом абиратерона.

Не допускается предшествующее лечение с помощью радия Ra 223 дихлорида.

Субъект должен иметь кастрационный уровень тестостерона (< 50 нг/дл [< 2 нМ]) после двусторонней орхиэктомии или продолжающейся антиандрогенной терапии с использованием аналога гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), которая была начата за больше чем 4 недели до первой дозы исследуемого лечения, и должна продолжаться на протяжении всего исследования.

Группа расширения 7: Субъекты с не плоскоклеточным НМРЛ стадии IV, прогрессирование у которых подтверждено рентгенологически при или после предшествующего приема ингибитора контрольных точек иммунного ответа (анти-PD-1 или анти-PD-L1) в качестве самой последней терапии для лечения метастатического заболевания.

Допускается до 2 линий предшествующей системной противораковой терапии для лечения метастатического НМРЛ, включая предшествующее лечение с помощью агента анти-CTLA-4.

Исключены субъекты, которые ранее проходили комбинированную терапию ингибитором контрольных точек иммунного ответа (анти-PD-1 или анти-PD-L1) с помощью VEGFR-нацеленного ИТК, и субъекты, у которых была диагностирована мутация EGFR, транслокация ALK, перестройка ROS1 или мутация BRAF V600E.

Группа расширения 8: Субъекты с не плоскоклеточным НМРЛ стадии IV, которые ранее не получали терапию в виде ингибитора контрольных точек иммунного ответа (анти-PD-1 или анти-PD-L1).

Допускается одна линия предшествующей системной противораковой терапии для лечения мета-

статического НМРЛ.

Исключены субъекты, у которых диагностирована мутация EGFR, транслокация ALK, перестройка ROS1 или мутация BRAF V600E.

2. Измеряемые проявления заболевания в соответствии с КООСО 1.1, как определено исследователем. Измеримое проявления заболевание должно находиться вне поля облучения, если проводилась предшествующая лучевая терапия.

3. Доступен материал опухолевой ткани (архивная или недавняя биопсия опухоли)

4. Восстановление до исходного уровня или $\leq$ ОТКПО v4 степени 1 от токсичности, связанной с любым предшествующим лечением, если только ПЭ не являются клинически незначимыми и/или стабильными при поддерживающей терапии.

5. Возраст восемнадцать лет или старше в день согласия.

6. Общее состояние 0 или 1 согласно ВКОГ.

7. Адекватное функционирование органа и костного мозга, исходя из соответствия всем нижеследующим лабораторным показателям в течение 14 дней до первой дозы исследуемого лечения:

Абсолютное количество нейтрофилов (АКН) $\geq 1500/\text{мм}^3$ ($\geq 1,5$ млрд/л) без поддержки колониестимулирующим фактором гранулоцитов в течение 2 недель до лабораторного скрининга отобранных проб.

Количество лейкоцитов $\geq 2500/\text{мм}^3$ ($\geq 2,5$ млрд/л).

Тромбоциты $\geq 100000/\text{мм}^3$ (≥ 100 млрд/л) без переливания крови в течение 2 недель до лабораторного скрининга отобранных проб.

Гемоглобин ≥ 9 г/дл (≥ 90 г/л) без переливания крови в течение 2 недель до лабораторного скрининга отобранных проб.

АЛТ, АСТ, и ЩФ $< 3 \times$ верхнего предела нормы (ВПН). ЩФ $< 5 \times$ ВПН с документированными метастазами в костях.

Общий билирубин $< 1,5 \times$ ВПН (для субъектов с синдромом Жильбера $< 3 \times$ ВПН).

Креатинин сыворотки $< 2,0$ -кратного ВПН или расчетный клиренс креатинина 30 мл/мин (0,5 мл/с) с использованием уравнения Кокрофта-Голта (смотрите табл. 5-2 по поводу формулы Кокрофта-Голта).

Соотношение белок/креатинин в моче (ОБКМ) < 1 мг/мг ($< 113,2$ мг/ммоль) для субъектов с ПКК, КРРПЖ или НМРЛ и < 2 мг/мг ($< 226,4$ мг/ммоль) креатинина для субъектов с УК.

8. Способен понимать и соблюдать требования протокола и должен подписать документ информированного согласия.

9. Сексуально активные фертильные субъекты и их партнеры должны согласиться использовать принятые с медицинской точки зрения способы контрацепции (например, барьерные методы, включая мужской презерватив, женский презерватив или диафрагму со спермицидным гелем) в течение исследования и в течение 5 месяцев после последней дозы лечения в рамках исследования.

10. Субъекты женского пола не должны быть беременными при скрининге. Женщины с детородным потенциалом определяются как женщины в менопаузе, способные забеременеть (т.е. женщины, у которых были какие-либо признаки менструаций в течение последних 12 месяцев, за исключением тех, у кого была предшествующая гистерэктомия). Тем не менее, женщины, которые страдают аменореей в течение 12 или большего количества месяцев, все еще считаются имеющими детородный потенциал, если аменорея, возможно, обусловлена предшествующей химиотерапией, антиэстрогенами, низкой массой тела, подавлением яичников или другими причинами.

4.3 Критерий исключения

Субъект, который соответствует любому из следующих критериев не имеет право на участие в исследовании:

1. Предшествующее лечение кабозантинибом или ИКТИО, включая анти-CTLA-4, анти-PD-1, анти-PD-L1, анти-PD-L2, анти-OX-40, анти-CD137 терапию, за исключением групп расширения 5 и 7, в которых предварительная терапия анти-PD-1 или анти-PD-L1 необходима для пригодности (подробности смотрите Критерии включения 1g и 1i соответственно).

2. Получение любого типа малой молекулы ингибитора киназы (включая исследуемый ингибитор киназы) в течение 2 недель до первой дозы исследуемого лечения.

3. Для субъектов КРРПЖ: получение флутамида или нилутамида в пределах 4 недель или бикалутамида в пределах 6 недель до первой дозы исследуемого лечения.

4. Получение любого типа противоопухолевого антитела (включая исследуемое антитело) или системной химиотерапии в течение 4 недель до первой дозы исследуемого лечения, за исключением групп расширения 5 и 7, для которых получение антитела, нацеленного на PD-1, PD-L1 или CTLA-4, разрешается в течение 4 недель до первой дозы исследуемого лечения.

5. Лучевая терапия для лечения метастаз в костной ткани в течение 2 недель, любая другая лучевая терапия в течение 4 недель до первой дозы исследуемого лечения. Субъекты с клинически значимыми непроходящими осложнениями от предшествующей лучевой терапии являются непригодными.

6. Известные метастазы в мозге или краниальное эпидуральное заболевание, за исключением случаев, когда они адекватно лечатся лучевой терапией и/или хирургическим вмешательством (включая ра-

диохирургию) и стабильны в течение по меньшей мере 4 недель до первой дозы исследуемого лечения. Приемлемые субъекты должны быть неврологически бессимптомными и без кортикостероидного лечения во время первой дозы исследуемого лечения.

7. Сопутствующая антикоагуляционная терапия пероральными антикоагулянтами (например, варфарин, прямыми ингибиторами тромбина и фактора Ха) или ингибиторами тромбоцитов (например, клопидогрелем).

Разрешенные антикоагулянты представляют собой следующие: Низкие дозы аспирина для кардиопротекции (в соответствии с местными применимыми рекомендациями) и низкие дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ).

Антикоагуляция терапевтическими дозами НМГ у субъектов без известных метастазов в головном мозге, которые принимают неизменяемую дозу НМГ в течение по меньшей мере 6 недель до первой дозы исследуемого лечения и у которых не было клинически значимых геморрагических осложнений из-за антикоагуляционной терапии или опухоли.

8. Диагноз иммунодефицита или получение системной стероидной терапии или любой другой формы иммуносупрессивной терапии в течение 2 недель до первой дозы лечения в рамках исследования. Допускаются ингаляционные и местные кортикостероиды и минералокортикоиды.

9. Введение живой ослабленной вакцины в течение 30 дней до первой дозы исследуемого лечения.

10. У субъекта неконтролируемое, существенное интеркуррентное или недавнее заболевание, включающее в себя, но не ограничивающееся следующими патологиями:

а) Сердечно-сосудистые заболевания:

Застойная сердечная недостаточность 3-го или 4-го класса согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, нестабильная стенокардия, серьезные нарушения сердечного ритма.

Неконтролируемое повышенное давление, определенное как постоянное кровяное давление (КД) > 150 мм. рт.ст. систолическое или > 100 мм рт.ст. диастолическое, несмотря на оптимальное антигипертензивное лечение.

Инсульт (включая преходящую ишемическую атаку [ПИА]), инфаркт миокарда (ИМ) или другое ишемическое явление или тромбоэмболическое явление (например, тромбоз глубоких вен [ТГВ], легочную эмболию) в пределах 6 месяцев до первой дозы. Допускаются субъекты с диагнозом ТГВ в пределах 6 месяцев, если они стабильны, асимптоматичны и принимали НМГ по меньшей мере за 6 недель до первой дозы.

б) Желудочно-кишечные нарушения (ЖКН), в том числе связанные с высоким риском перфорации или образования свища:

Опухоли, поражающие желудочно-кишечный тракт, активная язвенная болезнь, воспалительное заболевание кишечника, дивертикулит, холецистит, симптоматический холангит или аппендицит, острый панкреатит или острая непроходимость поджелудочной железы или желчных протоков, или обструкция привратника желудка.

Абдоминальный свищ, перфорация желудочно-кишечного тракта, непроходимость кишечника или внутрибрюшной абсцесс в пределах 6 месяцев до первой дозы.

Примечание: полное излечение внутрибрюшного абсцесса должно быть подтверждено до первой дозы.

с) Клинически значимая гематурия, кровавая рвота или кровохарканье > 0,5 чайной ложки (2,5 мл) красной крови, или другие случаи значительного кровотечения (например, легочное кровотечение) в пределах 12 недель до первой дозы.

Кавитирующее поражение легких или известное проявление эндобронхиального заболевания.

Очаги поражения, затрагивающие крупные легочные кровеносные сосуды.

Другие клинически значимые нарушения, такие как:

і) Наличие активного или в анамнезе аутоиммунного заболевания или иммунодефицита, включающего в себя, но не ограничивающегося лишь этими: миастенией, миозит, аутоиммунный гепатит, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, псориатический артрит, воспалительное заболевание кишечника, синдром антифосфолипидных антител, гранулематоз Вегенера, синдром Шегрена, синдром Гийена - Барре, или рассеянный склероз (более подробный список аутоиммунных заболеваний и иммунодефицитов смотрите в Приложении D). Субъекты со следующими патологиями могут участвовать в исследовании:

Аутоиммунный гипотиреоз и замещающая терапия гормонами щитовидной железы в анамнезе.

Контролируемый сахарный диабет 1-го типа и прием инсулина.

Астма, требующая периодического применения бронходилататоров.

Экзема, псориаз, простой хронический лишай или витилиго с дерматологическими проявлениями только при соблюдении следующего:

Сыпь покрывает < 10% площади поверхности тела.

Заболевание хорошо контролируется на исходном уровне и требует только местных слабоактивных кортикостероидов.

Отсутствие острых обострений основной патологии, требующих псоралена плюс ультрафиолетового излучения А, метотрексата, ретиноидов, биологических агентов, пероральных ингибиторов кальциневрина, или высокоактивных или пероральных кортикостероидов в пределах предыдущих 12 месяцев.

Активная инфекция, требующая системного лечения, заражение вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или заболевание, связанное с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), или острая или хроническая инфекция гепатитом В или С, или положительный тест на туберкулез.

Наличие в анамнезе идиопатического легочного фиброза, пневмосклероза (например, облитерирующего бронхиолита), лекарственной пневмонии, идиопатической пневмонии или признаков активной пневмонии при обследовании грудной клетки с помощью компьютерной томографии (КТ). Допускается наличие в анамнезе лучевой пневмонии в области облучения (фиброз).

Серьезные незаживающие раны/язвы/переломы костей.

Синдром мальабсорбции.

Некомпенсированный/симптоматический гипотиреоз.

Печеночная недостаточность от умеренной до тяжелой (классификация Чайлда-Пью В или С).

Необходимость гемодиализа или перитонеального диализа.

В анамнезе трансплантация цельных органов или аллогенных стволовых клеток.

11. Обширное оперативное вмешательство (например, операция на желудочно-кишечном тракте, удаление или биопсия метастазов головного мозга) в пределах 8 недель до первой дозы исследуемого лечения, за исключением предшествующей нефрэктомии в пределах 6 недель до первой дозы. Полное заживление раны от серьезной операции должно произойти за 3 недели до первой дозы, и от незначительной операции (например, простое иссечение, удаление зуба) по меньшей мере за 10 дней до первой дозы. Субъекты с клинически значимыми непроходящими осложнениями от предшествующей операции не имеют право на участие.

12. Откорректированный интервал QT, рассчитанный по формуле Фридерика ($QTcF$) > 500 мс на электрокардиограмму (ЭКГ), в пределах 28 дней до первой дозы исследуемого лечения (см. Раздел 5.6.4 относительно формулы Фридерика).

Примечание: Если на одной ЭКГ показан $QTcF$ с абсолютным значением > 500 мс, в пределах 30 мин после начальной ЭКГ должны быть выполнены две дополнительные ЭКГ с интервалами примерно 3 мин, и будет использовано среднее значение этих трех последовательных результатов для $QTcF$, чтобы определить пригодность.

13. Беременные или кормящие женщины.

14. Невозможность глотать таблетки.

15. Ранее выявленная аллергия или повышенная чувствительность к компонентам готовой формы, применяющейся в лечении в рамках исследования.

16. Диагностика другого злокачественного новообразования в пределах 2 лет до первой дозы исследуемого лечения, за исключением неглубокого рака кожи или локализованных опухолей низкой степени тяжести, которые считаются излеченными и не подвергаются системной терапии. Случайно диагностированный рак предстательной железы разрешен у субъектов с УК, если он оценивается как стадия $\leq T2N0M0$, балл по Глисон ≤ 6 , и ПСА не определяется.

5 Оценивания и процедуры исследования Графики оценивания исследования представлены в Приложении А для стадии повышения дозы и в Приложении В для стадии расширения.

Большинство оценок и процедур исследования (включая введение согласно лечению) будут проводиться циклично. Цикл 1 День 1 (C1D1) определяется как дата первой дозы любого исследуемого лечения. Цикл в целом, как правило, представляет собой 21-дневный период, начинающийся с даты инфузии атезолизумаба и заканчивающийся за день до следующей инфузии атезолизумаба. Однако при некоторых обстоятельствах во время цикла может не вводиться доза атезолизумаба:

Если используется вводный график дозирования кабозантиниба, период, в течение которого кабозантиниб вводится до первой дозы атезолизумаба, будет определяться как Цикл 1.

Если лечение атезолизумабом прекращают, но разрешено продолжать лечение кабозантинибом с уведомлением спонсора, каждый последующий 21-дневный период, начинающийся с даты решения о прекращении атезолизумаба, будет определяться как цикл. Если решение о прекращении атезолизумаба принимается меньше чем через 21 день после последней инфузии, то следующий цикл начнется на 22-й день после последней инфузии.

Циклы могут продолжаться больше 21-го дня, если введение атезолизумаба отсрочивают. Во время отсрочки дозы атезолизумаба субъекты должны возвращаться в центр для плановых посещений безопасности раз в три недели после последней дозы атезолизумаба. Дополнительно исследовательский центр должен организовывать внеплановые еженедельные посещения (или чаще, если нужно с клинической точки зрения), чтобы контролировать безопасность и пригодность субъекта для повторного лечения с помощью исследуемого лечения.

Оценочные визуализации (КТ, магнитно-резонансная томография (МРТ), томограммы костей) должны проводиться через интервалы, определенные в протоколе, на основе первой дозы исследуемого

лечения (определяется как Неделя 1, День 1 [Н1Д1]); во все последующие моменты времени для этих оценок будет применяться одна и та же номенклатура, которая не будет изменена в результате модификаций или отмен введения лечения. Частоты оценочных визуализаций приведены в Приложении А для стадии повышения дозы и в Приложении В для стадии расширения.

Если не указано иное, при отсутствии токсичности все запланированные посещения будут происходить в пределах периодов времени для указанного в протоколе графика посещений. Если субъект испытывает токсичность, исследуемое лечение может быть изменено или отсрочено, как описано в Разделе 6.5. Если субъект не может пройти оценивание в рамках исследования в течение определенного периода времени по причине, находящегося вне его контроля (например, закрытие центра, личная неотложная ситуация, плохая погода, отпуск), оценивание следует проводить как можно ближе к требуемому согласно графику. Лабораторные наборы для биохимического анализа сыворотки, гематологии и анализа мочи определены в Разделе 5.6.5.

5.1 Период до лечения

Должно быть получено информированное согласие до начала любой клинической процедуры скрининга, которая проводится исключительно с целью определения права на участие в исследовании; однако оценки, проводимые в рамках обычной медицинской помощи до получения информированного согласия, могут использоваться в качестве проверочных оценок, если это разрешено политикой Комитета исследовательской этики (КИЭ)/Комитета по этике (ЕС) исследовательского центра. Информированное согласие может быть получено больше чем за 28 дней до первой дозы исследуемого лечения. При информированном согласии субъектам будет присвоен идентификационный номер субъекта; идентификационные номера субъектов не должны переназначаться если субъект определен как неподходящий, и субъекты должны сохранить свой первоначальный идентификационный номер, если потребуется повторный скрининг, или если для субъекта изменяют исследовательский центр или исследователя.

Для определения пригодности субъекта, как указано в Разделе 4, субъекты будут проходить необходимые скрининговые оценивания, как указано в Приложении А (стадия повышения дозы) и Приложении В (стадия расширения) и как описано в Разделе 5.6. Квалификационные скрининговые оценивания должны проводиться в течение 28 дней до первой дозы исследуемого лечения, если не указано иное (определенные лабораторные показатели должны быть получены ближе к первой дозе исследуемого лечения). Критерии пригодности, основанные на лабораторных показателях, будут получены, исходя из результатов центральной лаборатории (кроме серологического теста на беременность и суточного белка мочи; смотрите Раздел 5.6.5). Исследования местных лабораторий могут быть получены и использованы, если результаты требуются исследователю в короткие сроки для подтверждения соответствия критериям. Результаты местной лаборатории, используемые для подтверждения пригодности, должны быть направлены вендору менеджмента местной лаборатории. Право на участие в исследовании основывается на том, отвечает ли субъект всем критериям включения в исследование и ни одному из критериев исключения при скрининге.

5.2 Период лечения

В то время как субъект проходит лечение в рамках исследования, клиническое состояние субъекта должно оцениваться лечащим врачом при каждом посещении клиники, чтобы подтвердить, что субъект пригоден для продолжения исследуемого лечения, и чтобы принять своевременные решения относительно прерывания или возобновления исследуемого лечения. Результаты клинических лабораторных тестов образцов, полученных во время посещений клиники, и оценивания опухолей во время посещений для визуализации должны проверяться лечащим врачом. Также обратитесь к Разделу 5.6.5 относительно обработки образцов для лабораторных исследований.

Субъекты будут получать лечение в рамках исследования до тех пор, пока они продолжают испытывать клиническую пользу по мнению исследователя или до тех пор, пока не возникнет неприемлемая токсичность, необходимость последующего системного противоопухолевого лечения или до тех пор, пока какие-либо другие причины прекращения лечения не будут указаны в протоколе (Раздел 3.8). Проведение исследуемого лечения может продолжаться после рентгенологического подтверждения прогрессирования в соответствии с КООСО 1.1, если субъекты отвечают всем следующим критериям:

Свидетельство клинической пользы, как определено исследователем после обзора всех доступных данных

Отсутствие симптомов и признаков, указывающих на однозначное прогрессирование заболевания (например, лабораторные показатели, такие как клинически значимая гиперкальциемия для субъектов с ПКК, которую не можна контролировать путем оптимизации поддерживающей терапии)

Отсутствие ухудшения общего состояния по ВКОГ, что может быть связано с прогрессированием заболевания

Отсутствие прогрессирования опухоли в критических анатомических участках (например, лептотомингеальная болезнь), что не поддается лечению с помощью разрешенных протоколом медицинских вмешательств.

Исследователь должен принять во внимание возможность отсроченного противоопухолевого иммунного ответа с возможностью регрессии и увеличения опухолевых поражений в один и тот же момент

времени визуализации (смешанный ответ) или появления новых поражений до достижения ответа согласно радиологии.

Посещения клиники для оценки безопасности будут проводиться как минимум раз в 3 недели (± 3 дня) с начала лечения, независимо от любых задержек или перерывов в приеме дозы. Окончательное оценивание будет проводиться во время контрольного посещения после лечения, если не будет определено, что ПЭ не проходит (смотрите Раздел 5.3).

Если лечение в рамках исследования прерывается или задерживается из-за ПЭ, исследователи должны проводить дополнительные оценивания безопасности еженедельно (или чаще, если нужно с клинической точки зрения).

Радиографическая оценка опухолей будет выполняться, как описано в Разделе 5.6.8. График оценок должен соблюдаться независимо от того, сокращается ли, прерывается ли, откладывается ли или прекращается ли лечение.

5.2.1 Стадия повышения дозы

На стадии повышения дозы группы будут определяться начальным уровнем дозы кабозантиниба и графиком первой инфузии атезолизумаба (либо в Ц1Д1 с первой дозой кабозантиниба, либо в Ц2Д1, через 21 день после первой дозы кабозантиниба; смотрите Раздел 3.5.1). Подходящие субъекты будут зачислены в открытую группу, независимо от типа опухоли. Субъекты на стадии повышения дозы будут лечиться и оцениваться в соответствии с графиком оценок, приведенным в Приложении А.

5.2.2 Стадия расширения

Субъекты на стадии расширения будут зачислены в группу лечения исходя из типа опухоли и рака в анамнезе, как описано в Разделе 3.5.2. Субъектов на стадии расширения будут лечить с помощью стартового уровня дозы кабозантиниба, который определяется КОГ, в комбинации с атезолизумабом. Лечение в рамках исследования будет осуществляться в соответствии с рекомендуемым КОГ графиком дозирования; на стадии расширения будет оцениваться только один уровень дозы и график дозирования. Субъекты группы расширения будут оцениваться в соответствии с графиком оценок, приведенным в Приложении В.

5.3 Период после лечения

Субъекты, которые прекращают лечение в рамках исследования, возвращаются в центр через 30 дней (+ 14 дней) после даты принятия решения о прекращении исследуемого лечения для контрольного посещения после лечения. Во время контрольного посещения после лечения будут выполнены оценивания безопасности. Обратитесь к Приложению А (стадия повышения дозы) или Приложению В (стадия расширения) для описания всех оценок для контрольного посещения после лечения.

Побочные эффекты (включая исПЭ и ПЭОИ) должны быть задокументированы и/или должны быть проведены действия, как описано в Разделе 8.4.

Будут наблюдать за ОВ субъектов, как описано в Разделе 5.6.10. Вывод заключения по непротокольной противоопухолевой терапии будет делаться во время наблюдения за выживанием. Если будет потеряна связь с субъектом для последующего наблюдения, в записях по субъекту должны быть задокументированы многочисленные попытки связаться с субъектом исследования или его уполномоченным представителем.

Рентгенографические оценивания опухолей, возможно, необходимо собирать до рентгенологического подтверждения прогрессирования, как описано в Разделе 5.6.8.

Такие оценивания в период после лечения (включая контрольное посещение после прекращения лечения) не требуются для субъектов, которые прекращают лечение в рамках исследования в фазе поддержания (такие субъекты должны придерживаться стандарта лечения).

5.4 Фаза поддержания

Когда будет собрано достаточное количество данных для адекватной оценки всех измеряемых параметров исследования, и после местного уведомления спонсора, субъекты, продолжающие лечение в рамках исследования, перейдут в фазу поддержания исследования. После начала Фазы поддержания спонсор рассматривает профиль безопасности и эффективности лекарственного средства в рамках данного исследования чтобы в достаточной степени подготовиться к регуляторным процедурам. После выполнения фазы поддержания, исследование будет считаться завершенным в центрах и в странах, в которых больше нет активных субъектов.

В фазе поддержания субъекты будут продолжать получать лечение в рамках исследования до тех пор, пока не будет соблюден установленный протоколом критерий отмены лечения (Раздел 3.8). Субъекты должны проходить периодические оценивания по безопасности (включая местные лабораторные анализы) и опухолевые оценивания (Приложение С). Характер и периодичность данных оценок должны соблюдаться в соответствии со стандартом медицинской помощи, если это разрешено местными правилами. Исследователь несет ответственность за обеспечение того, чтобы посещения субъектов происходили достаточно часто и проводились адекватные оценивания для обеспечения безопасности субъекта.

Для продолжения сбора важной информации по безопасности по субъектам, которые все еще включены в исследование, должна продолжаться отчетность по СПЭ, ПЭОИ и другим регистрируемым побочным эффектам (ошибки при беременности и приеме лекарств с остаточными явлениями) в соответст-

вии с протоколом (Раздел 8).

Дополнительно об следующих ПЭ (включая исПЭ), независимо от того, являются ли они серьезными или нет, следует сообщать с использованием того же процесса, что и для сообщения о СПЭ, как описано в протоколе Раздела 8.2 (хотя требования к срокам отчетности по СПЭ не применяются к несерьезным случаям, сообщаемым в данных категориях):

Побочные эффекты (включая исПЭ), серьезные или нет, приводящие к прерыванию лечения в рамках исследования

Побочные эффекты (включая исПЭ), серьезные или нет, приводящие к изменению дозы (т. е. вызывающие прерывание, задержку или сокращения исследуемого лечения). Учет исследуемого препарата следует продолжать, как описано в Разделе 6.4.

В отчет о клиническом исследовании будут включены только те данные, которые собраны до начала фазы поддержания.

5.5 Незапланированные посещения или оценивания

Если исследователь определяет, что субъект должен подвергаться мониторингу более часто или с оцениваниями дополнительных лабораторных показателей, чем указано в графике, установленном протоколом, разрешаются незапланированные посещения или оценивания. Лабораторные исследования будут проводиться центральной лабораторией; однако, если результаты необходимы немедленно (например, для контроля ПЭ), они могут быть выполнены местной лабораторией, и результаты будут направлены вендору менеджмента для обработки данных локальной лаборатории. По возможности также будет отбираться образец для анализа в центральной лаборатории. В течение прерывания приема дозы из-за ПЭ (т. е., времени между последней дозой и возобновлением приема лекарственного средства), исследовательский центр должен организовывать внеплановые еженедельные посещения (или чаще, если нужно с клинической точки зрения), чтобы контролировать безопасность и пригодность субъекта для повторного лечения с помощью исследуемого лечения.

5.6 Подробности процедуры

5.6.1 Демография, клинический и раковый анамнез

Демография при скрининге будет включать в себя возраст при информированном согласии, анамнез болезни и рака, историю хирургического вмешательства, историю лучевой терапии и историю системного противоракового лечения, включая названия агентов и даты введения.

Обратитесь к Приложению А по поводу графика таких оценок для стадии повышения дозы и Приложению В для стадии расширения.

5.6.2 Клиническое обследование

Клиническое обследование при скрининге будут включать в себя рост, вес, общее состояние и оценивание следующих систем: кожи, головы, глаз, ушей, носа, горла, дыхательной системы, сердечно-сосудистой системы, системы желудочно-кишечного тракта, неврологического состояния, крови и лимфатической системы, и костно-мышечной системы. Симптом-ориентированное клиническое обследование будет проводиться в ЦИД1 до первой дозы исследуемого лечения и при последующих посещениях для оценки безопасности. Любая текущая/интеркуррентная(ые) патология(ии) до первой дозы будет зарегистрирована в первичных документах и в индивидуальных регистрационных картах (ИРК).

Общее состояние по шкале Карновского будет оцениваться во время скрининга субъектов с ПКК для определения прогностического показателя риска в соответствии с прогностическими критериями MSKCC (Motzer et al 2004). При скрининге и при последующих посещениях для всех субъектов будет оцениваться общее состояние ВКОГ. Таблица для обоих показателей общего состояния включена в Приложение Е для справки.

Обратитесь к Приложению А по поводу графика клинических обследований и оценок общего состояния для стадии повышения дозы, и Приложению В для стадии расширения.

5.6.3 Основные физиологические показатели

Основные физиологические показатели, включая 5-минутное измерение КД в положении сидя, пульс, частота дыхания и температура будут оцениваться при скрининге, во время всех запланированных посещений по безопасности и во время всех незапланированных посещений, если это возможно. В дни инфузии атезолизумаба основные физиологические показатели должны оцениваться в пределах 60 мин до начала инфузии, а дальнейшее оценивание основных физиологических показателей должно проводиться во время и после инфузии по клиническим показаниям.

Обратитесь к Приложению А по поводу графика таких оценок для стадии повышения дозы и Приложению В для стадии расширения.

5.6.4 Оценивания электрокардиограммы

При скрининге и во время исследования будут проводиться единичные оценивания ЭКГ на стандартном оборудовании для ЭКГ с 12 отведениями в соответствии с устоявшейся практикой для определения скорректированного интервала QT, рассчитанного по формуле Фридерика (QTcF). Для соответствия требованиям, требуется $QTcF \leq 500$ мс на одну ЭКГ в течение 14 дней до первой дозы исследуемого лечения. Если на одной ЭКГ показан QTcF с абсолютным значением > 500 мс, в пределах 30 мин после

начальной ЭКГ должны быть выполнены две дополнительные ЭКГ с интервалами примерно 3 минуты, и будет использовано среднее значение этих трех последовательных результатов для QTcF, чтобы определить пригодность (смотрите Раздел 6.5.2.1.16).

ЭКГ будут проводиться в моменты времени, указанные в Приложении А (стадия повышения дозы) и Приложении В (стадия расширения).

Нарушения по ЭКГ, которые приводят к изменению в ведении субъекта (например, снижение дозы или прерывание, прекращение лечения; потребность в дополнительном лечении или наблюдении) или обуславливают клинические проявления и симптомы, считаются клинически значимыми для целей данного исследования и будут считаться ПЭ. Если значения соответствуют критериям, определяющим их как серьезные, они должны указываться как СПЭ (Раздел 8.2).

Формула Фридерика изображена ниже для расчета QTcF.

$$QTcF = \frac{QT}{RR^{1/3}}$$

QT=измеренный интервал QT в миллисекундах; RR=измеренный интервал от R к R (который может быть получен из сердечного ритма как 60/сердечный ритм)

5.6.5 Лабораторные исследования

Лабораторные анализы, которые будут проведены для данного исследования, перечислены в табл. 5-1. График лабораторных исследований приведен в Приложении А для стадии повышения дозы и в Приложении В для стадии расширения. Лабораторные анализы для определения пригодности должны проводиться в течение 14 дней до первой дозы исследуемого лечения, если не указано иное.

Гематология, химический состав сыворотки, коагуляция, ОБКМ, включая компоненты, и функциональные тесты щитовидной железы должны выполняться центральной лабораторией для образцов, отобранных при запланированных посещениях по безопасности и при незапланированных посещениях, когда это возможно. Все результаты центральной лаборатории будут предоставлены исследователю. Могут быть получены и использованы местные лабораторные исследования для этих панелей, если результаты требуются исследователю в короткие сроки. Все результаты, полученные в местной лаборатории, должны быть направлены вендору менеджмента исследования в местной лаборатории, если они проводятся взамен оценивания центральной лаборатории при любом запланированном или незапланированном посещении.

Рутинный (индикаторная полоска) анализ мочи, микроскопическое исследование мочи, а также тесты сыворотки и мочи на беременность выполняются местной лабораторией. Результаты или статус данных тестов будут записаны в ИРК и не будут представлены вендору менеджмента исследования в местной лаборатории.

Если выполняется для определения права на участие или при любом запланированном или незапланированном посещении, 24-часовые анализы белка мочи должны быть выполнены местной лабораторией, а результаты лаборатории должны быть направлены вендору менеджмента исследования в местной лаборатории.

Образцы для биохимического анализа сыворотки, гематологии и анализа мочи должны быть собраны и результаты должны быть рассмотрены в пределах 72 ч перед любым введением атезолизумаба в исследовании.

На протяжении всего исследования следует контролировать уровень глюкозы натощак (не должно быть приема пищи в течение по меньшей мере 8 ч, потребление воды разрешено).

Серологический тест на беременность необходимо повторить до введения дозы в Ц1Д1, если только тест на беременность не был проведен во время скрининга в пределах 7 дней до введения в Ц1Д1. Тесты мочи на беременность будут выполняться для выявления беременности после исходной отметки.

При скрининге будут анализироваться поверхностный антиген гепатита В и антитело гепатита С (при рефлексорном тестировании РНК вируса гепатита С, если тест на антитела положительный).

Для субъектов КРРПЖ базовый уровень тестостерона и ПСА будет оцениваться при скрининге. После скрининга уровни ПСА будут оцениваться, как описано в Разделе 5.6.8.3, и по графику оценок для стадии расширения (Приложение В).

Таблица 5-1. Клинические лабораторные анализы

Центральная лаборатория		
Если выполнено местной лабораторией вместо оценивания центральной лабораторией, представьте результаты вендору менеджмента исследования в местной лаборатории		
Гематология	Биохимический анализ сыворотки	Биохимический анализ мочи
Лейкоциты (WBC)	альбумин	Белок (разовая порция мочи;
фракционный подсчет (АЧН, базофилы, эозинофилы, лимфоциты, моноциты)	общий уровень щелочной фосфатазы (ЩФ)	полностью количественный)
гематокрит	амилаза	Креатинин (разовая порция мочи; полностью количественный)
количество тромбоцитов	аланинаминотрансфераза (АЛТ)	Отношение белок/креатинин в моче (ОБКМ; разовая порция мочи)
количество эритроцитов	аспартатаминотрансфераза (АСТ)	
гемоглобин	азот мочевины крови (АМК)	
Коагуляция	концентрация кальция в крови с поправкой на альбумин	
	бикарбонат	
протромбиновое время (ПВ) /Международный нормализованный коэффициент (МНК)	хлорид	Другие анализы (для КРРПЖ субъектов в группе 6)
частичное тромбопластиновое время (ЧТВ)	креатинин	Тестостерон (сыворотка, только исходный уровень)
Функция щитовидной железы	γ-глутамилтранспептидазы (GGT)	Простат-специфический антиген (ПСА)
тиретропный гормон (ТТГ)	глюкоза (натощак)	
Свободный тироксин (Т4; требуется при скрининге; после скрининга только если ТТГ находится за пределами диапазона нормы)	лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	
	липаза	
	магний	
	фосфор	
	калий	
	натрий	
	общий билирубин (конъюгированный и неконъюгированный, если общий билирубин повышен)	
	общий белок	
	поверхностный антиген гепатита В (HBsAg; скрининг)	
	антитело к вирусу гепатита С (Ab HCV; контрольный анализ РНК HCV, если антитела положительные [скрининг])	
Местная лаборатория		
Отправьте только 24-часовые результаты анализа белка в моче вендору менеджмента исследования в местной лаборатории		
Анализ мочи (Индикаторная полоска или обычный отраслевой анализ)	Микроскопическое исследование мочи	Анализ крови на беременность (до первой дозы)
pH	Выполнять по усмотрению исследователя на основании результатов или по клиническим показаниям	13-человеческий гонадотропин (13-HCG)
удельный вес	Биохимический анализ мочи	Анализ мочи и крови на
кетоны	24-часовой белок мочи:	
белок	выполнять по усмотрению исследователя на основании увеличения ОБКМ обычными анализами	беременность (после первой дозы исследуемого лечения)
глюкоза		13-человеческий гонадотропин (13-HCG)
нитрит		
уробилин		
лейкоцитарная эстераза		
кровь		

Таблица 5-2. Оценка клиренса креатинина по Кокрофту и Гольту

Креатинин сыворотки в условных единицах (мг/дл)	
Мужчины:	$(140 - \text{возраст}) \times \text{масса (кг)} / (\text{креатинин сыворотки} \times 72)$
Женщины:	$[(140 - \text{возраст}) \times \text{масса (кг)} / (\text{креатинин сыворотки} \times 72)] \times 0,85$
Креатинин сыворотки в единицах СИ (мкмоль/л)	
Мужчины:	$[(140 - \text{возраст}) \times \text{масса (кг)} / (\text{креатинин сыворотки})] \times 1,23$
Женщины:	$[(140 - \text{возраст}) \times \text{масса (кг)} / (\text{креатинин сыворотки})] \times 1,04$

Отклонения в любом клиническом лабораторном анализе (включая анализы, не требующиеся по протоколу), которые приводят к изменению в ведении субъекта (например, прерванное введение дозы, отсрочка или сокращение, прекращение лечения; потребность в дополнительном лечении или наблюдении), считаются клинически значимыми для целей данного исследования и будут сообщаться как ПЭ. Если лабораторные показатели составляют часть эффекта, который соответствует критериям, определяющим его как серьезный, эффект (и связанные с ним лабораторные показатели) необходимо указывать как СПЭ (см. Раздел 8.2).

5.6.6 Фармакокинетические анализы

Если иное не одобрено спонсором, образцы крови для ФК будут получены от всех зарегистрированных субъектов, как описано в Разделе 5.6.6.1, а также в Приложении А для стадии повышения дозы и в Приложении В для стадии расширения.

5.6.6.1 Образцы крови для фармакокинетики

Образцы будут собраны для оценки ФК кабозантиниба. Будут измерены концентрации кабозантиниба в плазме, и результаты будут использованы для подтверждения воздействия кабозантиниба, для выявления возможных лекарственных взаимодействий между кабозантинибом и атезолизумабом и для дальнейшей характеристики ФК кабозантиниба и/или возможных соответствующих продуктов распада кабозантиниба в этих популяциях. ФК анализ также может быть проведен для атезолизумаба, если это будет сочтено целесообразным. Сбор образцов для ФК может быть остановлен досрочно или частота отбора образцов может быть изменена по усмотрению спонсора.

Стадия повышения дозы:

Для субъектов с стандартным графиком дозирования образцы крови для анализа ФК будут получены в день первой дозы исследуемого лечения (Ц1Д1; до введения исследуемого препарата [кабозантиниб и атезолизумаб], примерно через 5 мин после завершения инфузии атезолизумаба и через 2, 4 и 6-8 ч после введения кабозантиниба), а также до начала введения доз исследуемого лечения в Ц1Д10, Ц2Д1 и Ц3Д1. Для субъектов с вводным графиком дозирования кабозантиниба образцы крови для анализа ФК будут получены в день первой дозы (Ц1Д1; образцы отбирают до введения в рамках исследования [кабозантиниб и атезолизумаб] и через 2, 4 и 6-8 ч после введения кабозантиниба), а также до исследуемого лечения в Ц2Д1, Ц2Д10 и Ц3Д1.

Стадия расширения:

Для субъектов с стандартным графиком дозирования образцы крови для анализа ФК будут получены в день первой дозы исследуемого лечения (Ц1Д1; до введения согласно лечению в рамках исследования [кабозантиниб и атезолизумаб], примерно через 5 мин после завершения инфузии атезолизумаба и через 2 ч после первой дозы кабозантиниба), а также до начала введения доз исследуемого лечения в Ц2Д1 и Ц3Д1. Для субъектов с вводным графиком дозирования кабозантиниба образцы крови для анализа ФК будут получены в день первой дозы (Ц1Д1; образцы отбирают до введения в рамках исследования [кабозантиниб и атезолизумаб] и через 2 ч после первой дозы кабозантиниба), а также до исследуемого лечения в Ц2Д1 и Ц3Д1.

За более детальной информацией обратитесь к Приложению А по поводу графика таких оценок для стадии повышения дозы, и к Приложению В для стадии расширения.

5.6.7 Анализы биомаркеров

Образцы крови и тканей будут получены от людей, давших согласие, для анализа общепринятых и/или биомаркеров исследования. Обратитесь к Приложению А по поводу графика таких оценок для стадии повышения дозы и к Приложению В для стадии расширения.

Необходимые и необязательные образцы крови будут использоваться для изучения биомаркеров плазмы, сыворотки, и клеток. Архивные и необязательные образцы свежей опухолевой ткани будут использоваться для оценки изменений в экспрессии биомаркеров и генетических/геномных изменений. Анализы помогут выявить биомаркеры, которые предсказывают реакцию на исследуемый лекарственный агент, и могут помочь лучше понять развитие опухоли, микроокружение опухоли и влияние на периферическую иммунную активность для в целях исследования.

Анализы могут включать в себя, но не ограничиваться лишь этими: секвенирование ДНК и/или РНК из ткани и/или крови (плазмы) для поиска генетических/геномных изменений (например, мутаций, вариаций числа копий, мутационной нагрузки), иммуногистохимическое (ИНС) оценивание уровней био-

маркеров в ткани (например, MET, AXL, PD-L1) и профилирование иммунных клеток с помощью анализа сортировки клеток на проточном цитометре (FACS). В данных исследованиях могут применяться как традиционные, так и новые технологии или методики. Цель состоит в том, чтобы найти связь между изменениями по таким предсказательным биомаркерам и клиническим исходом, как следствие лечения кабозантинибом и атезолизумабом. Определение уровней PD-L1 предназначается для научных/исследовательских целей в данном исследовании, и не будет доведено до сведения исследователей, так как эти результаты не влияют на терапевтические решения. Профилирование иммунных клеток с помощью FACS может проводиться в выбранных центрах.

Кроме того, может быть проведено генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), чтобы найти связь между изменениями в генотипе субъекта и безопасностью/переносимостью, ФК и/или фармакодинамикой кабозантиниба и атезолизумаба.

Образцы для оценки биомаркеров могут также использоваться для разработки диагностического анализа, связанного с исследуемым лекарственным агентом, и для обнаружения биомаркеров, которые могут оказаться ценными заменителями (мишенями) для клинического ответа, а также для понимания основных механизмов заболевания.

Для субъектов НМРЛ при скрининге должны предоставляться свободные отчеты об анализе опухолевых мутаций.

5.6.8 Оценка опухоли

5.6.8.1 Стандартная оценка опухоли

Определение измеряемых параметров исследования ЧОО, ПрО и ВБП будет основано на оценке опухоли исследователем согласно КООСО 1.1 (Приложение F). Дополнительное исследовательское оценивание эффективности иммунного ответа будет включать в себя применение модифицированного КООСО (Приложение G). Независимый обзор оценок опухоли может быть запрошен по усмотрению спонсора исследования; это может включать в себя передачу всех рентгенографических изображений исследования (например, КТ/МРТ, сканирование костей с технецием) в независимую ключевую радиологическую лабораторию.

Рентгенографические оценивания опухолей будут включать следующее:

1. Грудная/брюшная/тазовая области (ГБТ): КТ ГБТ, или КТ грудной клетки и МРТ брюшной/тазовой области будут выполняться для всех субъектов при скрининге и раз в 6 недель (± 5 дней) после начала исследуемого лечения в течение первых 12 месяцев исследования. По завершении 12 месяцев исследования эти оценивания будут проводиться каждые 12 недель (± 7 дней).

2. Мозг: МРТ (или КТ) головного мозга будет проводиться при скрининге для всех субъектов с ПКК и НМРЛ, и для субъектов с КРРПЖ или УК, которые имеют анамнез или клинические симптомы метастазирования в мозг. После начала исследуемого лечения МРТ (или КТ) сканирование головного мозга требуется только для субъектов с документированными, подвергавшимся лечению метастазами в головном мозге, или при наличии клинических признаков или симптомов, свидетельствующих о новых метастазах в центральной нервной системе (ЦНС). Оценивания после первой дозы исследуемого лечения будут проводиться раз в 12 недель (± 7 дней). МРТ является предпочтительным способом визуализации мозга. Если КТ головного мозга выполняется вместо МРТ, неоднозначные результаты должны быть подтверждены МРТ. Субъекты без документированных метастазов в мозге вовремя скринингового оценивания не обязаны проходить визуализацию головного мозга после старта исследуемого лечения, если только не по клиническим показаниям. Для того чтобы соответствовать критериям участия в исследовании, метастазирование в мозг должно было подвергаться лечению и быть стабильным по меньшей мере за 4 недели до первой дозы исследуемого лечения.

3. Сканирование костей: Сканирование костей с технецием (ТБС) будет проводиться при скрининге для всех субъектов с КРРПЖ и для субъектов с ПКК, УК или НМРЛ, которые имеют анамнез или клинические симптомы (например, боль в костях) метастазов в костной ткани. После начала исследуемого лечения сканирование костей требуется только для субъектов с задокументированными поражениями костей или если это клинически отмечено признаками и симптомами, указывающими на новые метастазы в костях. Оценивания после первой дозы будут проводиться согласно обычной клинической практике (примерно каждые 12 недель в течение первых 12 месяцев и каждые 24 недели после этого). Поражения, выявленные при сканировании костей, не должны регистрироваться как целевые, нецелевые или новые поражения. Сканирование костей должно использоваться для ориентирования подтверждающей визуализации с помощью КТ/МРТ, если это необходимо (эти результаты КТ/МРТ будут использоваться для оценивания КООСО v1.1), и результаты сканирования костей отдельно не должны использоваться для определения прогрессирования в этом исследовании.

Исследователей поощряют, если существуют какие-либо сомнения или неясности в отношении рентгенологического подтвержденного прогрессирования, продолжать лечение, если субъект приемлемо его переносит, повторять рентгенологическую визуализацию опухоли в следующий запланированный раз и откладывать заключение о прогрессировании до тех пор, пока результаты, указывающие на рентгенологическое подтвержденное прогрессирование, не будут однозначными. Рентгенографически под-

твержденное прогрессирование, определяемое исследователем, не является основанием для прекращения оценивания опухоли или исследуемого лечения (смотрите Раздел 3.8).

Прекращение рентгенологической визуализации:

Для субъектов, которые прекращают исследуемое лечение до рентгенологического подтверждения прогрессирования заболевания в соответствии с КООСО 1.1, если это возможно, следует продолжать регулярно проводить запланированные оценивания визуализацией до рентгенологического подтверждения прогрессирования по КООСО 1.1 или начала очередной противоопухолевой терапии.

Для субъектов, которые прерывают оценивание опухоли во время рентгенологического подтверждения прогрессирования согласно КООСО 1.1, дополнительная визуализация опухоли не требуется.

Оценивания сканов костей закончатся в день последнего КТ/МРТ сканирования. Если график сканирования костей не совпадает с последним КТ/МРТ сканированием, после того как было выполнено последнее КТ/МРТ сканирование не требуется дополнительное сканирование костей.

Обратитесь к Приложению А по поводу графика таких оценок для стадии повышения дозы и к Приложению В для стадии расширения.

5.6.8.2 Подтверждение ответа опухоли и прогрессирования опухоли

Для субъектов с общим ответом в виде ЧО или ПО согласно КООСО 1.1 в данный момент времени, изменения в измерениях опухоли должны быть подтверждены повторными оцениваниями, которые должны быть выполнены не меньше чем через 4 недели после того, как впервые соблюдены критерии ответа.

Чтобы выявить потенциальный отсроченный иммунно-опосредованный опухолевый ответ, субъекты с общим ответом в виде ЧО согласно КООСО 1.1, которые продолжают лечение в рамках исследования из-за подтверждения клинической пользы, как оценено исследователем, должны иметь результаты измерения опухоли, подтвержденные через ≥ 4 недели после соблюдения первичного критерия ЧО. Продолжение исследуемого лечения после подтверждающей визуализации опухоли остается на усмотрение исследователя. Для субъектов, которые продолжают лечение после подтверждающей визуализации опухоли, регулярно будет продолжаться запланированная визуализация.

5.6.8.3 Оценивание ПСА

Для субъектов с КРПЖ (группа расширения 6) образцы для ПСА должны собираться при скрининге, в День 1 каждого третьего цикла в течение первых 6 месяцев исследования и затем в День 1 каждого пятого цикла до того, что будет раньше - начало следующей системной противораковой терапии или окончательная потеря возможности рентгенологического наблюдения (включая прием в хоспис). Образцы будут проанализированы центральной лабораторией.

Оценивания ПСА не должны использоваться для принятия решений о лечении в рамках исследования.

5.6.9 Дневник ежедневного приема лекарств субъекта

Субъектам на стадии повышения дозы будет предоставлен дневник ежедневного приема лекарств с инструкциями по записи приема кабозантиниба вне клиники в течение периода оценки ОДТ.

Для субъектов на стандартном графике дозирования, дневник будет первоначально предоставлен в Ц1Д1, и он будет забран в начале Цикла 2. Для субъектов на вводном графике дозирования кабозантиниба, дневник будет первоначально предоставлен в Ц2Д1, и он будет забран в начале Цикла 3.

Дневник ежедневного приема не является ИРК. Дневник будет служить исходной документацией и будет сохраняться вместе с другими клиническими исходными документами субъекта. Персонал исследовательского центра должен внимательно просмотреть дневник с субъектом и убедиться, что он полон и точен, прежде чем переносить его содержание в ИРК субъекта.

5.6.10 Общая выживаемость

После прекращения исследуемого лечения за каждым субъектом будут продолжать наблюдать в отношении выживаемости и последующей противораковой терапии. Исследователь (или назначенное им лицо) будет связываться с субъектом, по меньшей мере, так часто, как раз в 12 недель (± 7 дней) после контрольного посещения после периода лечения, до тех пор, пока срок наблюдения за субъектом не истечет или спонсор не решит прекратить сбор этих данных для исследования.

При каждом контакте исследователь (или назначенное им лицо) будет определять, жив ли субъект, и собирать информацию о непротокольном противораковом лечении, полученном субъектом. Если субъект умрет, исследователь запишет дату и причину смерти, установленные как можно точнее. Центры исследования должны предпринять все усилия для определения даты смерти (или последней даты, когда он еще был жив на момент прекращения сбора данных). Это может включать в себя, но не обязательно ограничиваться телефонными контактами, общением во время посещений в рамках исследования, заказными письмами, обзорами местных некрологов и записями о смерти в государственном реестре (если это разрешено местными законами и правилами).

Обратитесь к Приложению А по поводу графика таких оценок для стадии повышения дозы и к Приложению В для стадии расширения.

Такие оценивания не требуются для субъектов, которые прекращают лечение в рамках исследова-

ния в фазе поддержания (такие субъекты должны придерживаться стандарта лечения).

6. Терапии

6.1 Композиция, готовая форма и хранение

В центрах проведения исследования все исследуемые лекарственные агенты будут храниться, как описано в соответствующей инструкции по применению препарата для той страны (если применимо) или в фармацевтическом руководстве, и инвентаризироваться в соответствии с установленными государственными и федеральными правилами.

6.1.1 Исследовательское лечение: Кабозантиниб

Спонсор предоставит каждому исследователю достаточные запасы кабозантиниба, который будет поставляться в виде таблеток 60 и 20 мг, покрытых желтой пленкой. Таблетки по 60 мг имеют овальную форму, а таблетки по 20 мг - круглые. Дозы 40 мг будут содержать две таблетки по 20 мг. Компоненты таблеток перечислены в табл. 6-1.

Таблица 6-1. Компоненты и композиция таблеток кабозантиниба

Ингредиент	Функция	%
Лекарственное вещество кабозантиниб (25% лекарственной нагрузки в виде	Активный ингредиент	31,68
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	38,85
Лактоза, безводная (60М)	Наполнитель	19,42
Гидроксипропилцеллюлоза (EXF)	Связующее	3,00
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol®)	Разрыхлитель	6,00
Коллоидный диоксид кремния	Средство, способствующее	0,30
Стеарат магния	Смазывающее средство	0,75
Пленочное покрытие на основе Opadry® желтого, которое включает в себя: ГПМЦ 2910/гипромеллоза 6 СП, диоксид	Пленочное покрытие	4,00

а массовая доля, выраженная в процентах; ГПМЦ, гидроксипропилметилцеллюлоза

Подробнее об хранении и обращении с кабозантинибом смотрите в фармацевтическом руководстве.

6.1.2 Комбинированное лечение: Атезолизумаб

Атезолизумаб представляет собой Fc-сконструированное гуманизированное моноклональное анти-тело (негликозилированный каппа-иммуноглобулин IgG1), продуцируемое в клетках яичника китайского хомячка с расчетной молекулярной массой 145 кДа.

Спонсор предоставит каждому исследователю достаточные запасы атезолизумаба, который будет поставляться в виде раствора 1200 мг/20 мл (60 мг/мл) с цветом от бесцветного до слегка желтоватого в флаконах с одной дозой. Раствор атезолизумаба содержит следующие неактивные ингредиенты: ледяная уксусная кислота, L-гистидин, сахароза и полисорбат 20. Для получения дополнительной информации и инструкций по приготовлению атезолизумаба для инфузий смотрите листок-вкладыш (или этикетку-инструкцию) и фармацевтический справочник. Раствор, используемый в качестве разбавителя (0,9% NaCl), должен поставляться исследовательскими центрами, если таковые имеются и разрешены местными правилами.

6.2 График лечения

Кабозантиниб будут вводить перорально в назначенных суточных дозах 20, 40 или 60 мг. Атезолизумаб будут вводить в стандартной дозировке 1200 мг в виде внутривенных инфузий один раз в 3 недели. Субъекты, находящиеся на стадии повышения дозы стандартного графика дозирования, будут следовать комбинированному графику с первой инфузией атезолизумаба, назначенной в тот же день, что и первая доза кабозантиниба. В соответствии с вводным графиком дозирования кабозантиниба (если он применяется КОГ) первая инфузия атезолизумаба будет проводиться в Ц2Д1, через 21 день после первой дозы кабозантиниба в качестве единственного агента. На стадии расширения все субъекты будут получать кабозантиниб в рекомендуемой дозе и в соответствии с графиком, установленным КОГ. Дополнительные инструкции по введению лекарственного агента приведены в Разделах 6.2.1 и 6.2.2.

Субъекты будут получать лечение в виде кабозантиниба и атезолизумаба в рамках исследования до тех пор, пока они продолжают испытывать клиническую пользу, как оценено исследователем, или до тех пор, пока не возникнет неприемлемая токсичность, необходимость последующего системного противоопухолевого лечения или до тех пор, пока какие-либо другие причины прекращения лечения не будут указаны в протоколе (Раздел 3.8). Прекращение введения одного компонента комбинации исследуемого лечения при продолжении приема другого может быть разрешено с уведомлением спонсора.

Руководство по изменению дозы, прерываниям, задержкам или прекращению приема из-за ПЭ смотрите в Разделе 6.5.1.

6.2.1 Введение в клинику

Кабозантиниб:

Первая доза кабозантиниба будет вводиться в клинику. Если оба исследуемых лекарственных аген-

тов вводятся в Ц1Д1, атезолизумаб следует вводить первым. Субъект будет без пищи (за исключением воды) по меньшей мере 2 ч до получения кабозантиниба. После окончания 2 ч без пищи субъект получит пероральную дозу кабозантиниба с минимум 8 унций (240 мл) воды в клинике, а затем субъект будет без приема пищи в течение 1 часа, находясь под наблюдением для мониторинга потенциальных ПЭ. По поводу дозирования кабозантиниба в последующие дни смотрите Раздел 6.2.2.

Атезолизумаб:

Субъекты на стандартном графике дозирования получают первую дозу атезолизумаба в день первой дозы кабозантиниба (Ц1Д1). Субъекты на вводном графике дозирования кабозантиниба (если он используется), получают первую дозу атезолизумаба в Ц2Д1 через 21 день после первой дозы кабозантиниба.

Дозы атезолизумаба всегда будут вводиться внутривенно в клинике путем инфузии в День 1 каждого 21-дневного цикла (-2 дня). Циклы могут длиться больше чем 3 недели, если лечение атезолизумабом откладывается из-за токсичности или по другим причинам.

Инфузия атезолизумаба (фиксированная доза 1200 мг) будет готовиться в соответствии с местными инструкциями по применению или фармацевтическим справочником. Внутривенное введение атезолизумаба может проводиться только в клинических условиях, когда персонал имеет опыт контроля реакций, связанных с инфузией, и имеет доступ к службам неотложной помощи. Первая внутривенная (в/в) инфузия атезолизумаба будет проводиться в течение 60 мин (± 15 мин) без медикаментозной подготовки к возможным реакциям, связанным с инфузией. Последующие внутривенные инфузии могут быть выполнены в течение 30 мин (± 10 мин), если переносится первая инфузия. Премедикация инфузионной реакции разрешается после первоначальной инфузии. Не допускается болюсное или в/в введение атезолизумаба. Задержки введения дозы будут допускаться из-за токсичности, предположительно связанной с введением атезолизумаба. Требования к инфузии атезолизумаба и рекомендации приведены в табл. 6-2.

Таблица 6-2. Требования к инфузии и руководство по введению атезолизумаба

Первая инфузия	Последующие инфузии
медикаментозная подготовка не допускается.	если у субъекта наблюдали связанную с инфузией реакцию для любой предыдущей инфузии, может быть проведена медикаментозная подготовка антигистаминными средствами, жаропонижающими и/или анальгетиками для последующих введений доз по усмотрению исследователя.
показатели жизненно важных функций (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура) должны быть записаны в течение 60 минут до инфузии.	показатели жизненно важных функций должны быть записаны в течение 60 минут до инфузии.
атезолизумаб следует вводить инфузией в течение 60 (± 15) мин.	атезолизумаб следует вводить инфузией в течение 30 (± 10) минут, если предыдущая инфузия была перенесена без реакции, связанной с инфузией, или 60 (± 15) минут, если у субъекта была связанная с инфузией реакция при предыдущей инфузии.
если целесообразно с клинической точки зрения, показатели жизненно важных функций должны быть записаны во время инфузии на 15, 30, 45 и 60 минуте (± 5 минут для всех моментов времени) во время инфузии и через 30 (± 10) минут после инфузии.	если у субъекта была связанная с инфузией реакция при предыдущей инфузии или если
субъекты должны быть проинформированы о возможности отсроченных постинфузионных симптомов и проинструктированы обращаться к своему врачу,	
если у них проявятся такие симптомы.	целесообразно с клинической точки зрения, показатели жизненно важных функций должны быть записаны во время инфузии и через 30 (± 5) минут после инфузии.

После в/в введения первой дозы атезолизумаба в клинике субъект будет ждать по меньшей мере 1 час, прежде чем принимать кабозантиниб. Если у субъекта развивается трансфузионная реакция, пероральное введение кабозантиниба будет отсрочено или прервано до тех пор, пока субъект не выздоровеет, и исследователь посчитает, что вводить кабозантиниб безопасно. Для контроля реакций, связанных с

инфузией, обратитесь к Приложению Н.

Если первая доза атезолизумаба не может быть дана по какой-либо причине, должно произойти следующее:

При стандартном графике дозирования, не следует начинать пероральное лечение кабозантинибом.

При вводимом графике дозирования кабозантиниба, прием кабозантиниба следует прервать (если это еще не произошло) и рассмотреть возможность прекращения исследуемого лечения. Продолжение лечения кабозантинибом в качестве единственного агента может быть разрешено с уведомлением спонсора.

6.2.2 Введение кабозантиниба вне клиники

Субъект должен принимать кабозантиниб вне клиники примерно в одно и то же время каждые сутки, предпочтительно перед сном, и должен соблюдать требования по голоданию, описанные в данном разделе.

Субъекты должны не принимать пищу (за исключением воды) в течение по меньшей мере 2 ч после приема пищи перед приемом дозы. После 2 ч без приема пищи и перед сном субъекты должны принимать кабозантиниб с полным стаканом воды (минимум 8 унций или 240 мл) без дополнительного приема пищи в течение одного часа после введения дозы. Если в соответствии с графиком субъекта требуется принимать кабозантиниб в течение дня, субъект должен быть проинструктирован следовать тем же рекомендациям по голоданию.

Таблетки кабозантиниба не следует измельчать или разжевывать. Следует избегать грейпфрутов или померанцев (и продуктов из них) при лечении кабозантинибом.

Субъекты должны быть проинструктированы не принимать доз, вызывающих рвоту, и соблюдать запланированный график дозирования. Субъекты не должны восполнять пропущенные дозы, если прошло больше чем 12 ч после того, как субъект обычно принимает кабозантиниб. В случае пропущенных доз субъектам не следует принимать 2 дозы, чтобы компенсировать одну пропущенную.

Предполагается, что субъекты, зарегистрированные на стадию повышения дозы, заполняют дневник приема кабозантиниба в течение Периода оценки ОДТ (Раздел 5.6.8.3).

Любое неиспользованное средство лечения в рамках исследования должно быть возвращено в исследовательский центр для учета и утилизации лекарств.

6.3 Соблюдение

Соблюдение субъектом амбулаторного исследуемого лечения будет оцениваться центром с использованием записей о выдаче и возврате лекарств, заметок о протекании в отношении уменьшения/прерывания дозы, опроса субъекта, и дневника ежесуточного приема субъекта (период оценки ОДТ только для группы на стадии повышения дозы, Раздел 5.6.8.3). Эти данные не будут напрямую записаны в ИРК; скорее, ИРК будет фиксировать интервалы постоянной дозы и причины изменения уровня дозы (например, новая запись вносится каждый раз при изменении уровня дозы, включая периоды, когда доза не принималась, и причина изменения уровня дозы).

6.4 Ответность по лечению в рамках исследования

Исследователь или назначенное лицо будет вести точные записи о рецептах для всех типов исследуемого лечения, включая даты получения рецептов. Кроме того, будут храниться точные записи, касающиеся того, когда и в каком объеме распределяется субъекту и используется каждым субъектом в исследовании исследуемый лекарственный агент. Причины отклонения от ожидаемого режима дозирования также должны быть записаны. По завершении исследования, чтобы выполнить нормативные требования, касающиеся подотчетности лекарств, все неиспользованные лекарственные агенты исследования будут сверены и уничтожены в соответствии с применимыми государственными, федеральными и местными правилами.

6.5 Соображения безопасности

6.5.1 Контроль ПЭ с уменьшениями дозы и/или прерываниями дозы

Субъекты будут подвергаться мониторингу ПЭ с момента подписания информированного согласия в течение 30 дней (90 дней для ПЭОИ) после даты принятия решения об окончательном прекращении всех типов исследуемого лечения. Субъекты будут проинструктированы немедленно уведомлять своего врача по поводу любого возникающего ПЭ. Оценка причинно-следственной связи ПЭ должна включать в себя как минимум сопутствующие факторы, такие как заболевание и сопутствующие лекарственные средства. Степень тяжести побочного эффекта оценивается исследователем в соответствии с ОТКПО v.4.0.

При принятии решений, касающихся изменения дозы (уменьшения и/или прерывания) в отношении побочных эффектов, связанных с лечением, следует принимать во внимание следующее:

Кабозантиниб и атезолизумаб имеют специфические для класса профили безопасности, основанные на их механизме действия, но могут также вызывать ПЭ, которые перекрываются. Для контроля ПЭ, которые можно четко отнести к кабозантинибу или атезолизумабу, допускается независимая модификация дозы для любого агента. Примерами ПЭ, ассоциированных с VEGFR ИТК, вызванных кабозантинибом, являются гипертония и ладонно-подошвенный синдром. Примерами исПЭ, вызванных атезолизумабом, являются пневмония и эндокринопатии. Для ПЭ без четкого отнесения к какому-либо лекарственному агенту исследования, контроль токсичности должен включать в себя модификации дозы обоих агентов

по усмотрению исследователя. Примерами перекрывающихся ПЭ являются диарея и повышение уровня трансаминаз.

В качестве общего подхода все ПЭ следует лечить с помощью поддерживающей терапии, включая как фармакологическое, так и нефармакологическое лечение, в соответствии с согласованными руководствами по контролю при самых ранних признаках токсичности, рассматриваемых как связанные с лечением в рамках исследования.

Лечение в рамках исследования может быть продолжено для легких ПЭ, если была начата соответствующая поддерживающая терапия для улучшения симптомов. Если это неэффективно и токсичность становится неприемлемой, следует рассмотреть возможность изменения дозы исследуемого лечения для предотвращения ухудшения токсичности. ПЭ от умеренных до тяжелых обычно требуют изменения дозы, включая уменьшение дозы и/или прерывания приема.

Прерывания приема дозы кабозантиниба или атезолизумаба при ПЭ могут иметь место в любое время и независимо по усмотрению исследователя. Если прерывают прием одного или обоих лекарственных агентов исследуемого лечения на больше чем 12 недель, следует связаться со спонсором, чтобы обсудить продолжение лечения.

Кабозантиниб:

Назначенная доза кабозантиниба для группы 1 на стадии повышения дозы составляет 40 мг в сутки. Назначенная доза кабозантиниба для стадии расширения будет определяться на стадии повышения дозы. Максимально разрешенная протоколом доза для кабозантиниба составляет 60 мг в сутки.

Допускаются три уровня уменьшения дозы кабозантиниба (40 мг в сутки, 20 мг в сутки и 20 мг р/ч/с) (см. табл. 6-3).

Для субъектов на стадии повышения дозы уменьшение дозы или прерывание приема кабозантиниба в течение периода оценки ОДТ может привести к появлению ОДТ (смотрите Раздел 3.5.1.4).

Критерии изменения дозы кабозантиниба для связанных с лечением ПЭ приведены в табл. 6-4.

Восстановление уровня дозы и повторное введение дозы после прерываний и/или уменьшений дозы:

Если субъект восстанавливается от его или ее токсичности согласно ОТКПО v.4.0 до < Степени 1 или к исходному значению (или ниже), и ПЭ не было связано с кабозантинибом, то введение кабозантиниба может быть перезапущено без изменения дозы.

Если субъект восстанавливается от его или ее токсичности до < Степени 1 или до исходного значения (или ниже) и, как считается, ПЭ возможно связано с кабозантинибом, тогда прием кабозантиниба может быть возобновлен в уменьшенной дозе (см. табл. 6-3).

Прием для субъектов, получающих дозу 20 мг р/ч/с, может быть возобновлен в той же дозе, если это считается безопасным по усмотрению исследователя. Субъекты, неспособные переносить дозу 20 мг р/ч/с, должны прекратить прием кабозантиниба.

Возвращение к предыдущей дозе может быть разрешено во время стадии расширения по усмотрению исследователя для ПЭ, которые разрешены или вылечены до 1-ой степени (или исходного значения) и считаются переносимыми и легко управляемыми благодаря оптимизированному поддерживающему лечению. Повторное повышение дозы не допускается на стадии повышения дозы или после уменьшения дозы кабозантиниба, для ПЭ 4-ой степени, поражающих основные органы (например, ЦНС, сердце, печень, почки).

Руководства по контролю специфических ПЭ кабозантиниба, таких как нарушения желудочно-кишечного тракта, не связанное с желудочно-кишечным трактом образование свищей, кровоизлияние, тромбоэмболические осложнения, гипертония, стоматит и мукозит, кожные заболевания, остеонекроз, протеинурия, расстройства нервной системы, гепатоцеллюлярная токсичность, инфекции и инвазии, системные нарушения в кровеносной системе, усталость, потеря веса, удлинение интервала QTc, нарушение электролитического баланса, эндокринные нарушения и респираторные нарушения, представлены в Разделе 6.5.2.1.

Таблица 6-3. Уменьшение дозы кабозантиниба (пероральное дозирование)

Изначально назначенная доза	Первый уровень уменьшения дозы	Второй уровень уменьшения дозы	Третий уровень уменьшения дозы
60 мг в сутки (р/сут)	40 мг в сутки (р/сут)	20 мг в сутки (р/сут)	20 мг в сутки (р/ч/сут)
40 мг в сутки (р/сут)	20 мг в сутки (р/сут)	20 мг через сутки (р/ч/сут)	Не разрешено уменьшение дозы
20 мг в сутки (р/сут)	20 мг через сутки	Без уменьшения дозы	

Несмотря на то, что в результате снижения дозы допускается уровень дозы 20 мг раз через сутки (р/ч/с), данный уровень дозы не будет оцениваться как назначенная начальная доза на любой стадии данного исследования. Прием кабозантиниба будет прекращен, если 20 мг доза кабозантиниба раз через су-

тки (минимальная доза) не будет переноситься.

Таблица 6-4. Модификации дозы для ПЭ, связанных с кабозантинибом

Степень по ОТКПО v.4.0	Рекомендуемые руководства по контролю ^a
ПЭ 1-ой степени	Добавьте поддерживающее лечение по показаниям. Продолжайте введение кабозантиниба при текущем уровне дозы, если ПЭ является контролируемым
ПЭ 2-ой степени, которые являются переносимыми и контролируемые ПЭ 2-ой степени, которые <u>не переносятся и не поддаются достаточному контролю</u>	Продолжайте введение кабозантиниба при текущем уровне дозы при поддерживающей терапии. Следует уменьшить дозу кабозантиниба или прервать введение. Примечание: Рекомендуется, чтобы приостановки введения дозы были как можно более короткими. и переносимыми.
ПЭ 3-ей степени (кроме клинически незначимых лабораторных отклонений)	Введение кабозантиниба следует прервать, если токсичность не может быть легко устранена с помощью снижения дозы кабозантиниба и оптимальной медицинской помощи. Примечание: Рекомендуется, чтобы прерывания введения дозы были как можно короче.
ПЭ 4-ей степени (кроме клинически незначимых лабораторных отклонений)	Введение кабозантиниба должно быть немедленно прервано. В целом, как правило, введение кабозантиниба следует прекратить, если не соблюдены следующие критерии: Субъект получает отчетливую
	клиническую пользу, как это определено исследователем и согласовано с спонсором Токсичность можно контролировать с помощью снижения дозы кабозантиниба после возвращения до 1-ой степени (или исходного значения) и оптимальной медицинской помощи Необходимо связаться со спонсором, чтобы обсудить продолжение лечения после устранения побочных эффектов.

ПЭ, побочный эффект.

Примечание: Критерии изменения дозы кабозантиниба для конкретных клинических патологий приведены в Разделе 6.5.2.1.

^a Корректировка дозы исследуемого лечения необходима только в том случае, если токсичность считалась связанной с лечением или имела неясную связь с лечением в рамках исследования.

Атезолизумаб:

Назначенная доза атезолизумаба составляет 1200 мг в/в раз в 3 недели. Инфузия будет проводится раз три недели (-2 дня) в День 1 каждого цикла, за исключением случаев, субъекты на вводном графике дозирования кабозантиниба (если применяется) не будут получать их первую дозу атезолизумаба до С2Д1.

Допускается прерывание введения дозы атезолизумаба (см. табл. 6-5), но уменьшение дозы не до-

пускается.

Критерии изменения дозы для исПЭ и рекомендации по восстановлению дозы атезолизумаба приведены в табл. 6-6.

Если кортикостероиды предоставляются для лечения исПЭ, их прием следует уменьшить в течение 1 месяца до 8-10 мг/сут преднизона перорально или эквивалента, прежде чем можно будет возобновить введение атезолизумаба.

Руководства по контролю инфузионных реакций и исПЭ для атезолизумаба (т. е. пневмонии, гепатита, диареи/колита, миокардита, эндокринопатии, включая гипопаратиреоз и инфекцию) представлены в Разделе 6.5.2.2.

Табл. 6-5: Прерывания введения дозы атезолизумаба

Назначенная доза прерывания введения дозы 1200 мг атезолизумаба в/в р3н В любое время для контроля недопустимых исПЭ р3н, раз в 3 недели; исПЭ, связанные с иммунитетом побочные эффекты

Таблица 6-6: Модификации дозы для связанных с атезолизумабом исПЭ

Степень по ОТКПО v.4.0 Рекомендуемый контроль

Миокардит 2-ой степени Пневмония 2-ой степени АСТ или АЛТ > 3 и $\leq 5 \times$ ВПН или для субъектов после общий билирубин $> 1,5$ и $\leq 3 \times$ ВПН восстановления до 0-1 степени. Диарея или колит 2-ой или 3-ей степени Симптоматическая недостаточность надпочечников, гипотиреоз или гипертиреоз; гипопаратиреоз 2-ой или 3-ей степени; или гипергликемия 3-ей или 4-ой степени Токсичность в виде воспаления глаза 2-ой степени Панкреатит 2-ой или 3-ей степени, или повышение уровня амилазы или липазы 3-ей или 4-ой степени ($> 2,0 \times$ ВПН) Инфекции 3-ей или 4-ой степени Связанные с инфузией реакции 2-ой степени Сыпь 3-ей степени	Отсрочка лечения атезолизумабом Лечение может быть возобновлено
Неподдающийся контролю миокардит 3-ей или 4-ой степени и/или миокардит 2-ой степени, приостановке атезолизумаба Пневмония 3- или 4-ой степени АСТ или АЛТ $> 5 \times$ ВПН или общий билирубин $> 3 \times$ ВПН Диарея или колит 4-ой степени Гипопаратиреоз 4-ой степени и/или рецидивирующий гипопаратиреоз Миастенический синдром/миастения, Гийен-Барре или менингоэнцефалит (все степени) Токсичность в виде воспаления глаза 3-ей или 4-ой степени, Рецидивирующий панкреатит 4-ой или любой степени, связанные с инфузией реакции 3-ей или 4-ой степени, сыпь 4-ой степени	Прекратить введение атезолизумаба на постоянной основе

АЛТ, аланинаминотрансфераза; АСТ, аспартатаминотрансфераза; исПЭ, связанные с иммунитетом побочные эффекты; ВПН, верхний предел нормы.

Примечание: Дополнительная информация о критериях изменения дозы атезолизумаба и рекомендациях по лечению исПЭ и инфузионных реакций представлена в Разделе 6.5.2.2.

6.5.2 Предупреждения, меры предосторожности, руководства по контролю побочных эффектов

Субъекты будут подвергаться мониторингу ПЭ с момента подписания информированного согласия в течение 30 дней (90 дней для ПЭОИ) после даты принятия решения об окончательном прекращении лечения. Субъекты будут проинструктированы немедленно уведомлять своего врача по поводу любого возникающего ПЭ. Оценка причинно-следственной связи ПЭ должна включать в себя как минимум сопутствующие факторы, такие как заболевание и сопутствующие лекарственные средства. Степень тяжести побочного эффекта оценивается исследователем в соответствии с ОТКПО v.4.0.

Лечение тяжелых или непереносимых побочных эффектов может потребовать временного уменьшения дозы и/или прерывания приема кабозантиниба и/или отсрочек введения атезолизумаба.

6.5.2.1 Кабозантиниб

Наиболее частыми ПЭ, с которыми сталкивались 20% субъектов, получавших кабозантиниб в порядке убывания частоты, были: диарея, усталость, тошнота, снижение аппетита, рвота, снижение веса, ЛПЭ, запоры, гипертония, дисгевзия, дисфония и астенция. Полное описание профиля безопасности кабозантиниба смотрите в Брошюре исследователя по кабозантинibu.

Другие важные с медицинской точки зрения, но менее частые ПЭ, включающие в себя артериальные тромботические ПЭ (например, ПИА и ИМ) и венозные тромботические ПЭ (например, ТГВ и легочную эмболию), тяжелые геморрагические явления, протеинурия, осложнения заживления ран, перфорация ЖК, абсцессы, в том числе внутрибрюшной и тазобедерный абсцесс, образование ЖК и не ЖК свищей, остеонекроз и СОЗЛ.

Побочные эффекты, связанные с лабораторными отклонениями, с которыми сталкивались ? 5% субъектов, получавших кабозантиниб в порядке убывания частоты, представляли собой: анемию, повышенный уровень АСТ, повышенный уровень АЛТ, гипотиреоз, гипокалиемию, гипомагниемию, тромбоцитопению, гипокальциемию, гипофосфатемию, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), повышенный уровень липазы, нейтропению, гипонатриемию, повышенный уровень ЩФ, лейкопению и гипергликемию.

Побочные эффекты могут возникнуть в течение первых нескольких недель в ходе лечения кабозантинибом, так как ожидается, что кабозантиниб достигнет состояния стабильного воздействия примерно через 2 недели после первой дозы. Эффекты, которые обычно имеют раннее начало, включают в себя гипокальциемию, гипокалиемию, тромбоцитопению, гипертонию, ЛПЭ, боль в животе, воспаление слизистой оболочки, запор, диарею и рвоту. Побочные эффекты следует лечить с помощью поддерживающей терапии при самых ранних признаках токсичности. Следует рассматривать уменьшение дозы и прерывание лечения. Уменьшение дозы рекомендуется для эффектов, которые, если они будут постоянными, могут стать серьезными или непереносимыми (Табл. 6-3).

Введение кабозантиниба следует прекратить при следующих ПЭ: висцеральная перфорация или образование свища, тяжелое кровоизлияние, серьезные артериальные тромбоэмболические осложнения, нефротический синдром, гипертонический криз, постоянная неконтролируемая гипертензия, несмотря на оптимальное медицинское лечение, и СОЗЛ.

6.5.2.1.1 Желудочно-кишечные нарушения

Желудочно-кишечная перфорация, ЖК свищ, и внутрибрюшной и тазовый абсцесс: После начала лечения кабозантинибом необходимо наблюдать за субъектами для обнаружения ранних признаков перфорации желудочно-кишечного тракта, таких как боль в животе, тошнота, рвота, запор и лихорадка, особенно если присутствуют известные факторы риска развития перфорации желудочно-кишечного тракта или свища (Turnage and Badgwell 2016). Прекратите введение кабозантиниба и начните соответствующее лечение для субъектов с диагнозом перфорации желудочно-кишечного тракта или свища.

Диарея: Субъекты должны быть проинструктированы немедленно уведомлять своего врача при первых признаках плохо сформированного или жидкого стула или увеличенной частоты испражнений. Рекомендации по оценке и лечению диареи приведены в табл. 6-7. Введение противодиарейных/подавляющих перистальтику агентов рекомендуется при первых признаках диареи в качестве начального лечения. Некоторым субъектам может потребоваться одновременное лечение больше чем одним противодиарейным агентом. Когда терапия противодиарейными препаратами не позволяет уменьшить диарею до допустимых уровней, прием кабозантиниба следует временно прервать или уменьшить дозу. Когда диарея является контролируемой, повторное лечение кабозантинибом может быть приемлемым по решению исследователя. Кроме того, должны быть приняты общие поддерживающие меры, такие как непрерывная пероральная изотоническая гидратация, коррекция отклонений баланса жидкости и электролитов, частые небольшие приемы пищи и прекращение употребления продуктов, содержащих лактозу, приемов пищи с высоким содержанием жиров и алкоголя.

Рецидивирующая или длительная диарея может быть связана с анальными или перианальными эрозиями кожи, которые увеличивают риск анальных абсцессов, свищей или проктита. Должен быть акцент на хорошую личную гигиену. Регулярные осмотры перианальной области следует проводить всякий раз, когда возникает диарея во время лечения кабозантинибом. Инфекции перианальной области следует лечить в соответствии с местными руководствами.

Таблица 6-7. Лечение диареи, связанной с кабозантинибом

Статус	Лечение
Переносимые степени (продолжительность < 48 ч)	Продолжить исследуемое лечение и рассмотреть возможность снижения дозы Начать лечение противодиарейным средством (например, лоперамид 4 мг, затем 2 мг после каждого эпизода диареи [максимум: 16 мг лоперамида в день]) Модификации питания (например, небольшие безлактозные блюда, бананы и рис) Потребление изотонических жидкостей (1-1,5 л/день) Повторная оценка через 24 часа: Возврат от диареи до базового состояния кишечника: постепенно добавляйте твердые продукты, и прекратите или уменьшите противодиарейное лечение после 12-часового периода без диареи Диарея не проходит: Продолжить/возобновить противодиарейное лечение
Непереносимые степени 2-ой степени > 48 ч, или ≥ 3-ей степени	Прерывать лечение в рамках исследования Попросить субъекта посетить клинику Исключить инфекцию (например, образец стула для культуры) Введение антибиотиков по мере необходимости (например, если лихорадка или нейтропения 3-4-ой степени сохраняется > 24 ч) Введение жидкости (1-1,5 л/день перорально или в/в, в зависимости от обстоятельств) для гидратации или для устранения отклонений электролитического баланса Для 3-4-ой степени или осложненной диареи более низкой степени следует рассматривать госпитализацию и в/в гидратацию. Повторная оценка через 24 часа Возврат от диареи до базового состояния кишечника или степени ≤ 1: рассмотреть возможность возобновления исследуемого лечения в сниженной дозе Диарея не проходит: Начните и/или продолжите противодиарейное лечение
	(например, лоперамид 4 мг, затем 2 мг после каждого эпизода диареи [максимум: 16 мг лоперамида в день]). Рассмотрите возможность начала противодиарейного лечения второй линии или направления к гастроэнтерологу

Тошнота и рвота: Противорвотные средства рекомендуются в качестве клинически приемлемых для лечения или профилактики тошноты и рвоты наряду с поддерживающим лечением. Обезвоживание и отклонения электролитического баланса могут быть связаны с рвотой, и требуется выполнять мониторинг и коррекцию нарушений баланса жидкости и электролитов. Противорвотные препараты должны оцениваться на предмет возможных лекарственных взаимодействий (более подробная информация приведена в Разделе 7.3).

6.5.2.1.2 Вне желудочно-кишечный свищ

Осложнения после лучевой терапии, особенно в грудной полости, включая средостение, были определены в качестве возможного предрасполагающего фактора риска образования не-ЖК свища у субъектов, проходящих лечение ингибиторами пути VEGF.

Прекратить введение кабозантиниба и начать соответствующее лечение для субъектов, у которых был диагностирован не-ЖК свищ.

6.5.2.1.3 Кровотечение

При приеме кабозантиниба сообщалось об побочных эффектах в виде кровотечения. Субъекты во время исследования должны быть проверены на наличие кровотечений с помощью серийных полных анализов крови и физического обследованием. Риск кровоизлияния у субъектов, получавших кабозантиниб, с метастазами в мозге, не был тщательно проанализирован. Субъекты, зарегистрированные с прошедшими лечение и стабильными метастазами в мозге, должны подвергаться мониторингу с высоким индексом подозрений, если возникают симптомы, которые могут быть вызваны кровоизлиянием в ЦНС.

Кабозантиниб следует прекратить для субъектов с серьезными и опасными для жизни кровотечениями или недавним кровохарканьем (≥ 2,5 мл красной крови).

6.5.2.1.4 Тромбоэмболические осложнения

Тромбоэмболические побочные эффекты часто встречаются у раковых субъектов из-за прокоагулянтных изменений, вызванных злокачественной или противораковой терапией. ТГВ и легочная эмболия наблюдались в клинических исследованиях с кабозантинибом, в том числе со смертельным исходом. Для субъектов, у которых развивается тромбоэмболия легочной артерии и/или ТГВ, следует прервать исследуемое лечение до введения антикоагуляционной терапии. Лечение кабозантинибом может быть возобновлено для субъектов с тромбоэмболией легочной артерии или ТГВ, если будет установлено, что данный побочный эффект является простым, и что субъект получает клиническую пользу от лечения кабозантинибом, и что антикоагуляция не подвергает их значительному риску, который перевешивает пользу от возобновления лечения по усмотрению исследователя и в соответствии с индивидуальными протоколами. Низкомолекулярные гепарины являются предпочтительным средством лечения тромботических случаев; пероральные антикоагулянты (например, варфарин или другие связанные с кумарином агенты, прямые ингибиторы тромбина или прямые ингибиторы FXa, или антитромбоцитарные агенты, или хроническое использование аспирина выше низких уровней дозы для кардиопротекции согласно местным установленным руководствам) не допускаются.

В исследованиях с кабозантинибом наблюдались артериальные тромботические побочные эффекты (например, ПИА, ИМ). Дальнейшее лечение кабозантинибом следует прекратить для субъектов, у которых развился острый инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга или любое другое клинически значимое артериальное тромбоэмболическое осложнение.

6.5.2.1.5 Гипертония

В табл. 6-8 приведены рекомендации по лечению гипертонии, которая считается связанной с кабозантинибом. За артериальным давлением следует наблюдать в одной и той же позиции от посещения к посещению, или сидя или лежа в расслабляющей обстановке. Решения об уменьшении или прерывании дозы исследуемого лечения должны основываться на показаниях КД, принятых медицинским работником, и должны быть подтверждены повторным измерением не меньше чем через 5 мин после первого измерения.

Введение кабозантиниба должно быть прекращено для субъектов с гипертоническим кризом.

Таблица 6-8. Лечение гипертонии, связанной с кабозантинибом

Критерии для изменения дозы	Лечение/Модификация дозы кабозантиниба
Субъекты, НЕ получающие оптимизированную антигипертензивную терапию	
> 150 мм рт. ст. (систолическое)^a и < 160 мм рт. ст. ИЛИ > 100 мм рт. ст. (диастолическое) и < 110 мм рт. ст.	Оптимизируйте лечение антигипертензивными средствами, добавляя новые или дополнительные антигипертензивные средства и/или увеличивая дозу существующих средств. Уменьшите лечение кабозантинибом на один уровень дозы, если оптимальная антигипертензивная терапия (обычно включающая в себя 3 препарата) не обуславливает систолическое КД < 150 мм рт. ст. или диастолическое < 100 мм рт. ст. Если у субъекта проявляются симптомы, то прервите лечение кабозантинибом
≥ 160 мм рт. ст. (систолическое) ИЛИ ≥ 110 мм рт. ст. (диастолическое)	Уменьшите дозу кабозантиниба на один уровень^b дозы или прервите лечение кабозантинибом по усмотрению исследователя Добавьте новые или дополнительные антигипертензивные лекарства и/или увеличьте дозу

	существующих лекарств и тщательно наблюдайте субъект на предмет гипотонии. Если оптимизированная антигипертензивная терапия (обычно включающая в себя 3 препарата) не обуславливает систолическое КД <150 мм рт. ст. или диастолическое < 100 мм рт. ст., лечение кабозантинибом следует дополнительно уменьшить в дозе или прервать. Лечение кабозантинибом следует прервать по дозе, если верхние пределы систолического КД (≥ 160 мм рт. ст.) являются устойчивыми и не поддаются адекватному контролю, или если систолическое КД > 180 мм рт. ст., или диастолическое КД > 110 мм рт. ст., или если у субъекта проявляются симптомы. Возобновите лечение кабозантинибом в наиболее переносимой дозе и повторно повышайте дозу, только если КД падает и поддерживается на уровне < 150 мм рт. ст. систолическое и < 100 мм рт. ст. диастолическое.
--	--

Гипертонический криз^c: прекратите лечение кабозантинибом КД, кровяное давление; ИМ, инфаркт миокарда.

^a Исследователь может принять решение о начале или корректировке антигипертензивного лечения при более низком пороге, чем систолическое КД > 150 или диастолическое КД > 100, на основании их клинического суждения и оценки отдельного субъекта.

^b Допустимые уровни дозы определяются индивидуальными протоколами.

^c Гипертонический криз определяется как неконтролируемое повышение КД с клиническими признаками прогрессирующего или надвигающегося повреждения конечных органов (например, ИМ/ишемия, внутричерепное кровоизлияние, ишемия головного мозга, отек легких, энцефалопатия, повреждение почек).

6.5.2.1.6 Стоматит и мукозит

Профилактические меры могут включать в себя всестороннее обследование ротовой полости для выявления и лечения любого потенциального риска осложнений до начала исследуемого лечения. Соответствующая коррекция местных факторов должна проводиться в соответствии с указаниями, например модификация неподходящих зубных протезов и надлежащий уход за гингивитом. Во время лечения кабозантинибом следует соблюдать хорошую гигиену полости рта и стандартные местные процедуры, такие как нетравматическое и не раздражающее очищение, а также полоскания полости рта (например, слабым раствором соли и пищевой соды). Губы должны быть увлажнены бальзамом для губ. Следует избегать использования помады, блеска для губ и вазелина.

Местное лечение должно быть начато в самом начале проявления симптомов. Получите бактериальную/вирусную культуру, если подозревается оральная инфекция, и лечите инфекцию по клиническим показаниям.

6.5.2.1.7 Нарушения кожных покровов и подкожной клетчатки

Заживление ран и хирургия: Кабозантиниб обладает потенциалом вызывать осложнения заживления ран и расслоение раны, которые могут возникать даже после того, как рана считается зажившей. Следовательно, хирургические и травматические раны должны быть не только полностью излечены до начала лечения кабозантинибом, но также должны контролироваться на предмет раскрытия раны, раневой инфекции и других признаков нарушения заживления раны, когда субъект лечится кабозантинибом. Если происходит раскрытие, лечение кабозантинибом не следует возобновлять до полного заживления.

Лечение кабозантинибом следует прекратить по меньшей мере за 28 дней до назначенной операции. Решение о возобновлении лечения кабозантинибом после операции должно основываться на клинических суждениях об адекватном заживлении ран.

Для лечения кабозантинибом сообщалась ладонно-подошвенная эритродизестезия (ЛПЭ; также известная как ладонно-подошвенный синдром), кожная сыпь (включая волдыри, эритематозную сыпь, макулезную сыпь, отслоение кожи, дерматит, угревую сыпь и папулезную сыпь), зуд, сухость кожи, эритема, пигментные изменения и алопеция. Всем субъектам в исследовании следует рекомендовать профи-

лактические меры, включающие использование смягчающих средств, удаление мозолей, избегание воздействия горячей воды на руки и ноги, приводящего к расширению сосудов, защиту чувствительных к давлению областей рук и ног, и использование хлопковых перчаток и носков для предотвращения травм и содержания ладоней и подошв сухими.

Ранние проявления включают в себя покалывание, онемение, легкий гиперкератоз и симметричные красные и опухшие участки на ладонях и подошвах. Также могут быть затронуты боковые стороны пальцев или околоногтевые зоны. Необходимы соответствующие меры для предотвращения ухудшения кожных симптомов, таких как волдыри, шелушение, изъязвления или некроз пораженных участков. Могут потребоваться анальгетики для контроля боли.

Рекомендуется агрессивное лечение симптомов, в том числе раннее направление к дерматологу. Рекомендации по лечению в ответ на ЛПЭ приведены в табл. 6-9.

Таблица 6-9. Лечение ладонно-подошвенной эритродизестезии (ЛПЭ), связанной с кабозантинибом

Степень по ОТКПО v.4.0	Действие, которое следует предпринять
1-ая степень	Лечение кабозантинибом может быть продолжено при текущей дозе, если ЛПЭ клинически не значима и переносима. В противном случае, следует снизить дозу кабозантиниба до следующего более низкого уровня дозы.* Назначить крем с 20% мочевины два раза в сутки И крем с 0,05% клобетазола один раз в сутки. Проводить повторное оценивание по меньшей мере еженедельно; если ЛПЭ ухудшается в любое время или не улучшается через 2 недели, перейдите к руководству по
	процедуре для 2-ой степени.
2-ая степень	Лечение кабозантинибом может быть продолжено при переносимости ЛПЭ. Дозу кабозантиниба следует уменьшить или прервать введение, если СИЗ являются непереносимыми. Продолжать применять крем с 20% мочевины два раза в сутки И стероидный крем с высокой активностью (например, клобетазол 0,05%) один раз в сутки и добавляйте анальгетики (например, НПВП/агонисты гамма-аминомасляной кислоты) для контроля боли, если это необходимо. Проводить повторное оценивание по меньшей мере еженедельно; если ЛПЭ ухудшает или влияет на уход за собой, перейдите к руководству по процедуре для 3-ей степени.
3-ья степень	Прервите лечение кабозантинибом до тех пор, пока степень тяжести не снизится до 1-ой или 0-ой степени. Продолжайте лечение кожной реакции с помощью высокоактивного стероидного крема (например, клобетазола 0,05%) два раза в сутки И анальгетиков. Возобновите введение исследуемого препарата в уменьшенной дозе, если ЛПЭ возвращается к степени ≤ 1 . Прекратите лечения субъекта в рамках исследования, если ЛПЭ не улучшится в течение 6 недель.

ОТКПО, Общая терминология критериев побочных эффектов; НПВП, нестероидный противовоспалительный препарат; ЛПЭ, ладонно-подошвенная эритродизестезия.

а) Допустимые уровни дозы определяются индивидуальными протоколами.

6.5.2.1.8 Остеонекроз

Сообщалось об остеонекрозе у субъектов, получавших кабозантиниб. Дополнительные факторы риска включают в себя использование бисфосфонатов и деносумаба, химиотерапию и антиангиогенные препараты, применение кортикостероидов, местную лучевую терапию, а также стоматологические или рото-лицевые хирургические процедуры.

Остеонекроз челюсти (ОНЧ) может проявляться болью в челюсти, остеомиелитом, остеоитом, эрозией кости, зубной или пародонтальной инфекцией, зубной болью, изъязвлением десны или эрозией десны. Постоянная боль или медленное заживление рта или челюсти после стоматологической операции также могут быть проявлениями остеонекроза.

Консультировать субъектов относительно практики гигиены полости рта и быстро сообщать о симптомах исследователю. Следует соблюдать осторожность для субъектов, получающих бисфосфонаты.

Следует избегать инвазивных стоматологических процедур. В тех случаях, когда стоматологические процедуры неизбежны, лечение кабозантинибом следует прервать по меньшей мере за 4 недели до процедуры и возобновить после полного заживления раны. Заживление кости часто может потребовать длительного времени.

6.5.2.1.9 Протеинурия

Сообщается о протеинурии при лечении кабозантинибом. Протеинурия должна контролироваться путем измерения ОБКМ. В табл. 6-10 приведены рекомендации по лечению протеинурии, связанной с кабозантинибом.

Лечение кабозантинибом следует прекратить для субъектов с нефротическим синдромом (протеинурия > 3,5 г в день в комбинации с низким уровнем белка в крови, высоким уровнем холестерина, высоким уровнем триглицеридов и отеками).

Таблица 6-10. Лечение протеинурии, связанной с кабозантинибом

Тяжесть протеинурии	Лечение протеинурии (ОБКМ)
≤ 1 мг/мг (≤ 113,1 мг/ммоль)	Без изменений в лечении кабозантинибом или наблюдение
Для ПКК, КРРПЖ, НМРЛ: > 1 и < 3,5 мг/мг (> 113,1 и < 395,9 мг/ммоль) Для УК: > 2 и < 3,5 мг/мг (> 226,2 и < 395,9 мг/ммоль)	☐ Рассмотрите подтверждение с 24-часовой оценкой белка в течение 7 дней ☐ Никаких изменений в лечении кабозантинибом не требуется, если ОБКМ ≤ 2 мг/мг или белок мочи ≤ 2 г/24 г при 24-часовом сборе мочи. ☐ Уменьшите дозу или прерывает лечение кабозантинибом, если ОБКМ > 2 мг/мг при повторном тестировании ОБКМ или белке в моче > 2 г/24 ч при 24-часовом сборе мочи. Продолжать лечение кабозантинибом в уменьшенной дозе, если ОБКМ уменьшается до < 2 мг/мг. Рассмотреть вариант прекращения лечения кабозантинибом если ОБКМ остается > 2 мг/мг несмотря на снижение дозы до тех пор, пока ОБКМ не снизится до < 2 мг/мг. Повторно начать лечение кабозантинибом в уменьшенной дозе после прерывания дозы, если спонсор не одобрил иное.
Если ОБКМ > 2 мг/мг, повторите наблюдение за ОБКМ в течение 7 дней и один раз в неделю. Если ОБКМ < 2 мг/мг при 2 последовательных анализах, наблюдение за ОБКМ может вернуть к определенному протоколом времени. (Второй анализ является подтверждающим и может быть сделан в течение 1-ой недели после первого анализа.)	
≥ 3,5 мг/мг (≥ 395,9 мг/ммоль)	Прервите лечение кабозантинибом во время повторного наблюдения за ОБКМ в течение 7 дней и/или 24-часового белка мочи. Если ≥ 3,5 мг/мг при повторном

	наблюдении за ОБКМ, продолжайте прерывать лечение кабозантинибом и проверяйте ОБКМ каждые 7 дней. Если ОБКМ уменьшается до < 2 мг/мг, возобновите лечение кабозантинибом в уменьшенной дозе и наблюдайте за ОБКМ до тех пор, пока оно не останется < 2 мг/мг при двух последовательных измерениях. Если установлено, что наблюдаемое ОБКМ стабильно (изменение $< 20\%$) в течение 1 месяца, продолжайте наблюдение за ОБКМ по протоколу или по клиническим показаниям.
Нефротический синдром	☐ Прекратите лечение кабозантинибом

ПКК, почечно-клеточная карцинома; УК, уротелиальная карцинома; ОБКМ, отношение белок-креатинин в моче.

6.5.2.1.10 Нарушения нервной системы

Кабозантиниб, по-видимому, представляет минимальный риск возникновения неблагоприятных неврологических эффектов, исходя из токсикологических исследований, соответствующих требованиям доклинической надлежащей лабораторной практики (НЛП). Дисфония, дисгевсия, головная боль, головокружение, спутанность сознания, судороги, депрессия, ухудшение памяти, гипестезия, периферическая невропатия, бессонница, атаксия и энцефалопатия наблюдались в клинических исследованиях с кабозантинибом. Развитие любых новых или прогрессирующих, необъяснимых неврологических симптомов следует оценивать по основным причинам.

Было сообщено о СОЗЛ. СОЗЛ следует рассматривать у любого субъекта, у которого имеются судороги, головная боль, нарушения зрения, спутанность сознания или изменение психической функции. Лечение кабозантинибом следует прекратить у субъектов с СОЗЛ.

6.5.2.1.11 Гепатоцеллюлярная токсичность

Оценивание аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) и билирубина были предметом наблюдения во время лечения кабозантинибом. Рекомендуется, чтобы субъекты с повышением уровня АЛТ, АСТ и/или билирубина имели более частый лабораторный мониторинг данных параметров. Если возможно, следует прекратить прием гепатотоксических препаратов для субъектов, у которых повышены значения АЛТ, АСТ или билирубина, и следует оценить другие причины (например, связанные с раком).

Таблица 6-11. Лечение гепатотоксичности, связанной с кабозантинибом

Степень тяжести по АЛТ, АСТ, общему билирубину по ОТКПО кабозантиниба	Лечение/ Изменения дозы Осложнения
1-ая степень	Регулировка дозы обычно не требуется. Рассмотрите возможность прекращения приема сопутствующих гепатотоксических препаратов и добавьте поддерживающую терапию по показаниям.
2-ая степень	Прервите введение кабозантиниба, если длится дольше 1-ой недели. Повторно начните введение кабозантиниба после того, как лабораторные отклонения вернуться по меньшей мере к степени < 1 -ой ОТКПО или исходному значению.
Степень ≥ 3	Прервите введение кабозантиниба и рассмотрите возможность более частого наблюдения за АЛТ, АСТ и билирубином.

Повторно начните введение кабозантиниба в уменьшенной дозе после того, как лабораторные отклонения вернуться по меньшей мере к степени < 1 -ой ОТКПО или исходному значению.

Прекратите введение, если лабораторные отклонения не могут быть приведены к норме, несмотря

на отмену кабозантиниба.

АЛТ, аланинаминотрансфераза; АСТ, аспартатаминотрансфераза; ОТКПО, Общая терминология критериев побочных эффектов

Следующие условия требуют отмены кабозантиниба, если только эти лабораторные отклонения не вернулись к 1-ой степени или исходного значения после прерывания и спонсор одобрил повторное введение кабозантиниба:

Связанное с лекарствами АЛТ или АСТ $> 8 \times$ ВПН.

Связанное с лекарством АЛТ или АСТ $> 3 \times$ ВПН в комбинации с общим билирубином $> 2 \times$ ВПН без разумного другого объяснения, что согласуется с вызванным лекарством повреждением печени.

Повышение аминотрансфераз при наличии печеночных метастаз может не требовать изменения дозы, если нет прогрессивных изменений по аминотрансферазам (меньше, чем в два раза) и если нет прогрессивного повышения концентрации билирубина в сыворотке или факторов свертывания.

6.5.2.1.12 Инфекции и заражения

Инфекции обычно наблюдаются у субъектов с раком. Предрасполагающий фактор риска включает в себя снижение иммунного статуса (например, после миелосупрессивной противораковой терапии, спленэктомии), деструктивный рост основного злокачественного новообразования, включая инфильтрацию в костный мозг с подавлением нормального кроветворения, а также наличие устройств для внутривенного введения.

Инфекции и абсцессы следует лечить с помощью соответствующего местного ухода и системной терапии. Кабозантиниб следует прервать до тех пор, пока не произойдет достаточное заживление.

6.5.2.1.13 Нарушения кровеносной и лимфатической системы

Гематологическая токсичность (то есть нейтропения и тромбоцитопения) и связанные с ней осложнения наблюдались после введения кабозантиниба и могут контролироваться с помощью прерываний введения дозы и/или снижения дозы. Субъектам с гематологической токсичностью могут потребоваться дополнительные или более частые лабораторные анализы в соответствии с местными методическими руководствами.

Уменьшение дозы или прерывание введения дозы при гематологической токсичности не являются обязательными, но могут применяться по клиническим показаниям. Поддерживающий уход при тромбоцитопении или анемии, такой как переливание, может осуществляться в соответствии с местными методическими руководствами. Следует рассмотреть использование колониестимулирующих факторов роста. Фебрильная нейтропения или свидетельство инфекции, связанной с нейтропенией, должны оцениваться немедленно и лечиться надлежащим образом и своевременно в соответствии с установленными местными методическими руководствами.

6.5.2.1.14 Усталость

Распространенные причины усталости, такие как анемия, нарушение работоспособности, эмоциональные нарушения (депрессия и/или беспокойство), плохое питание, обезвоживание, нарушение сна и гипотиреоз, следует исключать и лечить в соответствии со стандартами медицинской помощи.

Фармакологическое лечение следует рассматривать после исключения специфических заболеваний, если это не запрещено.

6.5.2.1.15 Потеря веса

Анорексия и потеря веса должны лечиться в соответствии с местными стандартами медицинской помощи, включая поддерживающее питание. Фармакологическая терапия должна рассматриваться для улучшения аппетита, когда это не запрещено конкретным протоколом.

6.5.2.1.16 Корректированный интервал QT

Влияние перорально вводимого кабозантиниба 140 мг в сутки на интервал QTc оценивали в плацебо-контролируемом исследовании у субъектов с медулярным раком щитовидной железы (МРЩЖ). Среднее увеличение QTcF на 10-15 мс наблюдалось через 4 недели после начала лечения кабозантинибом. Отношение концентрация-QTc не могло быть окончательно установлено. Изменения морфологии формы сердечной волны или новых ритмов не наблюдалось. Ни один из субъектов, получавших кабозантиниб, в данном исследовании не имел QTcF > 500 мс. Обзор более обширной базы данных по безопасности (примерно 5000 субъектов, подвергшихся воздействию кабозантиниба в клинических испытаниях и в постмаркетинговом использовании) подтвердил отсутствие проблем безопасности, связанных с пролонгацией QT. Случаев появления двунаправленной тахикардии (torsades de pointes) не было.

Следует избегать сопутствующего лечения сильными ингибиторами цитохрома P450 (CYP) 3A4, которые могут повышать концентрацию кабозантиниба в плазме.

Если в какое-либо время исследования наблюдается увеличение QTcF до абсолютного значения > 500 мс, необходимо выполнить две дополнительные ЭКГ с интервалами не меньше чем 3 мин в течение 30 минут после первой ЭКГ.

Если среднее значение QTcF для трех ЭКГ составляет > 500 мс, необходимо выполнить следующие действия:

прервать лечения кабозантинибом;

немедленно уведомить спонсора;

госпитализировать субъектов с симптомами (например, с учащенным сердцебиением, головокружением, обмороком, ортостатической гипотензией, значительной желудочковой аритмией на ЭКГ) для тщательного кардиологического оценивания и лечения;

Рассмотрите вариант консультации у кардиологов для бессимптомных субъектов для оценивания и контроля

Проверьте баланс электролитов, особенно по магнию, калию и кальцию; исправить отклонения от нормы по клиническим показаниям

Проверьте сопутствующие лекарства на лекарства, которые могли способствовать продлению QT, и если возможно, отмените данные лекарства (<http://www.qtdruqs.org>)

Повторяйте ЭКГ трижды в час, пока среднее значение QTcF не станет ≤ 500 мс или не будет определено иным образом после консультации с кардиологом или соответствующим специалистом.

Субъекты с пролонгацией QTc и симптомами должны тщательно наблюдаться до тех пор, пока повышение QTc и симптомы не будут исправлены. Лечение кабозантинибом может быть возобновлено при сниженном уровне дозы, если выполнены все следующие условия:

Определено, что симптомы не связаны с продлением интервала QT

Значение QTcF > 500 мс не подтверждено

Лечение кабозантинибом было прервано минимум через 1 неделю после возвращения QTcF до ≤ 500 мс.

Продление интервала QT может быть однозначно связано с событием, отличным от введения кабозантиниба, и поддается лечению/устранению

Спонсор рассмотрел всю имеющуюся информацию и согласился на продолжение исследуемого лечения

После повторного запуска исследуемого лечения ЭКГ необходимо повторять еженедельно в течение 2 недель, затем каждые 2 недели в течение 1 месяца, затем в соответствии с определенными в протоколе моментами времени.

Лечение кабозантинибом должно быть окончательно прекращено, если применимо любое из следующего:

Кардиологическое оценивание подтверждает, что симптомы являются следствием удлинения интервала QT;

Рецидив удлинения интервала QTcF после повторного начала исследуемого лечения при уменьшенной дозе.

6.5.2.1.17 Нарушение электролитического баланса

Во время лечения кабозантинибом сообщалось о сывороточных нарушениях электролитического баланса, включая гипонатриемию, гипокалиемию, гипомагниемию и гипофосфатемию, и следует часто проводить мониторинг уровней сывороточных электролитов при лечении кабозантинибом. Клинически значимые нарушения электролитического баланса следует лечить в соответствии с руководствами по изменению дозы, как указано в табл. 6-4, или по клиническим показаниям. Стандартные клинические методические рекомендации должны использоваться для лечения нарушений электролитического баланса и могут включать в себя пероральную или внутривенную регидратацию.

6.5.2.1.18 Эндокринные нарушения

При лечении кабозантинибом наблюдается повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Имеющихся в данное время данных недостаточно для определения механизма изменения функции щитовидной железы и его клинической значимости. Лечение дисфункции щитовидной железы (например, симптоматического гипотиреоза) должно следовать принятым клиническим руководствам.

6.5.2.2 Атезолизумаб

Наиболее распространенные ПЭ, отмеченные у $\geq 20\%$ субъектов, получавших атезолизумаб, включают в себя утомляемость, снижение аппетита, тошноту, инфекцию мочевых путей, гипертермию и запоры (Tecentriq USPI).

У субъектов, получавших атезолизумаб, могут также развиваться инфузионные реакции, а также ис- ПЭ, такие как миокардит, пневмония, гепатит, колит, эндокринопатии (гипофизит, заболевания щитовидной железы, недостаточность надпочечников, диабет 1 типа), кожные заболевания, глазные нарушения, неврологическая токсичность (миастеническая) синдром/миастения, синдром Гийена-Барре или менингоэнцефалит), панкреатит и эмбриофетальная токсичность. Руководство по лечению ПЭ, ассоциированных с атезолизумабом, приведено в Разделах с 6.5.2.2.1 по 6.5.2.2.11.

Системная иммунная активация является редкой патологией, характеризующимся чрезмерным иммунным ответом. Учитывая механизм действия атезолизумаба, системная иммунная активация считается потенциальным риском при применении в комбинации с другими иммуномодулирующими агентами. Системная иммунная активация должна быть включена в дифференциальный диагноз для субъектов, у которых при отсутствии альтернативной этиологии развивается сепсисоподобный синдром после введения атезолизумаба, и первоначальная оценка должна включать в себя следующее:

Общий анализ крови (ОАК) с мазком периферической крови;
 Протромбиновое время (ПВ), частичное тромбопластиновое время (ЧТВ), фибриноген и D-димер;
 Ферритин;
 Триглицериды;
 АСТ, АЛТ и общий билирубин;
 ЛДГ;
 Полное неврологическое и брюшное обследование (оценка на гепатоспленомегалию).

Если системная иммунная активация все еще подозревается после первоначального оценивания, обратитесь к спонсору за дополнительными рекомендациями.

Для получения подробной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, возможных ПЭ и руководствах по лечению ПЭ, а также об использовании в особых группах пациентов смотрите местный вариант инструкции по применению атезолизумаба и брошюры исследователя по атезолизумабу.

6.5.2.2.1 Инфузионная реакция

В исследованиях атезолизумаба выявленные реакции, связанные с инфузией, происходили в течение 24 ч после введения атезолизумаба и обычно были легкой или средней степени тяжести, но также имели место тяжелые реакции, связанные с инфузией. Симптомы, связанные с инфузией атезолизумаба, могут включать в себя озноб, лихорадку, головную боль, сыпь, сильную артралгию, бронхоспазм, артериальную гипотензию или гипертонию.

Профилактические препараты разрешены после первоначального вливания атезолизумаба. Наличие легких или умеренных инфузионных реакций может потребовать прерывания инфузии или снижения скорости инфузии. Более серьезные инфузионные реакции или рецидивирующие инфузионные реакции, несмотря на профилактическое лечение, могут потребовать постоянного прекращения приема атезолизумаба. Поддерживающее лечение следует назначать при самых ранних признаках инфузионной реакции в соответствии с принятыми руководствами по лечению. Обратитесь к Приложению Н для подробного руководства по лечению и ОТКПО классификации реакций, связанных с инфузией.

6.5.2.2.2 Связанные с иммунитетом легочные побочные эффекты

Была найдена связь между одышкой, кашлем, усталостью, гипоксией, пневмонией и легочными инфильтратами, и введением атезолизумаба. Субъектов должны оценивать по легочным признакам и симптомам на протяжении всего исследования, а также проводить КТ сканирование грудной полости, проводимое при каждом опухолевом оценивании.

Все легочные побочные эффекты должны быть тщательно оценены по другим широко распространенным этиологиям, таким как пневмония или другие инфекции, лимфангитический карциноматоз, легочная эмболия, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких или легочная гипертензия. Рекомендации по лечению легочных побочных эффектов приведены в табл. 6-12.

Таблица 6-12. Руководства по лечению связанных с иммунной системой легочных побочных эффектов, включая пневмонию

Тяжесть побочного эффекта	Лечение
1-ая степень	Продолжать введение атезолизумаба и внимательно наблюдать Провести повторную оценку при серийной визуализации Рассмотреть вопрос о направлении к пульмонологу При рецидивирующей пневмонии лечить как побочный эффект 3-ей или 4-ой степени
2-ая степень	Отмените атезолизумаб Обратитесь к пульмонологу и врачу-

	инфекционисту, и рассмотрите выполнение бронхоскопии или БАЛ Начать лечение с 1-2 мг/кг/сутки преднизона перорально или аналога. Возобновить лечение атезолизумабом, если побочный эффект возвращается к 1-ой степени или лучше в течение 12 недель ^{a,b} Окончательно прекратите лечение атезолизумабом и обратитесь к спонсору, если побочный эффект не будет вылечен до 1-ой степени или выше в течение 12 недель ^{a,b,c} Рецидивирующие побочные эффекты лечите как 3-ей или 4-ой степени
3-ья ли 4-ая степень	Окончательно прекратить введение атезолизумаба и связаться со спонсором ^c Рекомендуется бронхоскопия или БАЛ. Начать лечение с 102 мг/кг/сутки преднизона перорально или аналога. Если состояние побочного эффекта не улучшается в течение 48 часов после начала приема кортикостероидов, рассмотрите возможность добавления иммуносупрессивного агента Если побочный эффект не излечивается до 1-ой степени или выше, применяйте кортикостероиды с постепенным уменьшением в течение > 1 месяца

БАЛ, бронхоскопический альвеолярный лаваж; ВВИГ, внутривенный иммуноглобулин.

^a Если было начато лечение кортикостероидами, их доза должна уменьшаться в течение > 1 месяца до < 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога до того как может быть возобновлено лечение атезолизумабом.

^b Атезолизумаб может быть отменен на срок больше чем 12 недель, чтобы кортикостероиды могли быть уменьшены до < 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога. Приемлемая продолжительность продленного периода должна быть согласована исследователем и спонсором.

^c Возобновление введение атезолизумаба может рассматриваться у субъектов, которые получают пользу и полностью оправились от побочного эффекта, связанного с иммунитетом. Субъектам может быть повторно предложен атезолизумаб только после того, как одобрение было задокументировано как исследователем (или соответствующим назначенным лицом), так и спонсором.

6.5.2.2.3 Связанные с иммунитетом печеночные побочные эффекты

Связанный с иммунитетом гепатит ассоциирован с введением атезолизумаба. Пригодные субъекты должны иметь адекватную функцию печени по показателям измерений общего билирубина и печеночных трансаминаз, и за функцией печени будут наблюдать на протяжении всего исследования. Руководства по лечению печеночных побочных эффектов приведены в табл. 6-13.

Для субъектов с болью в правом верхнем квадранте брюшной полости и/или необъяснимой тошнотой или рвотой необходимо немедленно выполнить анализы биохимических показателей функции печени (БПФП) и перепроверить их перед введением следующей дозы исследуемого препарата.

Для субъектов с увеличенными БПФП сопутствующая лекарственная терапия, вирусный гепатит, и токсические или неопластические причины должны быть рассмотрены и приняты соответствующие меры, в зависимости от ситуации.

Таблица 6-13. Руководства по лечению печеночных побочных эффектов

Тяжесть побочного эффекта	Лечение
1-ая степень	Продолжить введение атезолизумаба Наблюдайте за БПФП, пока значения не придут в норму
2-ая степень	Все побочные эффекты: Наблюдайте за БПФП чаще, пока не будет возврата к исходным показателям Побочные эффекты > 5 суток по продолжительности: Отмените атезолизумаб Начать лечение с 102 мг/кг/сутки преднизона перорально или аналога. Возобновить лечение атезолизумабом, если побочный эффект возвращается к 1-ой степени или лучше в течение 12 недель ^{a,b}

	Окончательно прекратите лечение атезолизумабом и обратитесь к спонсору, если побочный эффект не будет вылечен до 1-ой степени или выше в течение 12 недель ^{a,b,c}
3-ья или 4-ая степень	Окончательно прекратить введение атезолизумаба и связаться со спонсором ^c Рассмотреть вариант направления субъекта к гастроэнтерологу (ГЭ) для оценки и биопсии печени, чтобы установить этиологию повреждения печени. Начать лечение с 1-2 мг/кг/сутки преднизона перорально или аналога. Если состояние побочного эффекта не улучшается в течение 48 часов после начала приема кортикостероидов, рассмотрите возможность добавления иммуносупрессивного агента Если побочный эффект возвращается к 1-ой степени или больше, примените кортикостероиды с уменьшением в течение $\leq$ 1 месяца.

ЖК, желудочно-кишечный; БПФП, биохимические показатели функции печени.

^a Если было начато лечение кортикостероидами, их доза должна уменьшаться в течение $\geq$ 1 месяца до < 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога, до того как может быть возобновлено лечение атезолизумабом.

^b Атезолизумаб может быть отменен на срок больше чем 12 недель, чтобы кортикостероиды могли быть уменьшены до < 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога. Приемлемая продолжительность продленного периода должна быть согласована исследователем и спонсором.

^c Возобновление введения атезолизумаба может рассматриваться у субъектов, которые получают пользу и полностью оправились от побочного эффекта, связанного с иммунитетом. Субъектам может быть повторно предложен атезолизумаб только после того, как одобрение было задокументировано как исследователем (или соответствующим назначенным лицом), так и спонсором.

6.5.2.2.4 Связанный с иммунитетом колит или диарея

Связанный с иммунитетом колит ассоциирован с введением атезолизумаба. Руководства по лечению диареи или колита приведены в табл. 6-14.

Все случаи диареи или колита должны быть тщательно оценены по другим более распространенным этиологиям. Для побочных эффектов значительной продолжительности или степени, или связанных с признаками системного воспаления или реактантами острой фазы (например, повышенный уровень с-реактивного белка, количество тромбоцитов или лейкомоидная реакция): выполнить сигмоидоскопию (или колоноскопию, если необходимо) с биопсией толстой кишки, с от трех до пяти образцами для стандартного приготовления парафиновых препаратов для проверки на воспаление и лимфоцитарные инфильтраты для подтверждения диагноза колита.

Таблица 6-14. Руководства по лечению иммунитетсвязанной диареи или колита

Тяжесть Побочного эффекта	Лечение
1-ая степень	Продолжить введение атезолизумаба Начать симптоматическое лечение Рекомендуется эндоскопия, если симптомы сохраняются в течение > 7 суток Внимательно наблюдать
2-ая степень	Отмените атезолизумаб Начать симптоматическое лечение Рекомендуется направление субъекта к гастроэнтерологу Для рецидивирующих побочных эффектов или побочных эффектов, которые продолжаются > 5 суток, начните лечение 1-2 мг/кг/сутки преднизона перорально или аналога Возобновить лечение атезолизумабом, если побочный эффект возвращается к 1-ой степени или лучше в течение 12 недель ^{a,b} Окончательно прекратите лечение атезолизумабом и обратитесь к спонсору, если побочный эффект не будет вылечен до 1-ой степени или выше в течение 12 недель ^{a,b,c}

3-ая степень	Отмените атезолизумаб Для оценки и подтверждения биопсии направьте субъекта к гастроэнтерологу Начать лечение с 1–2 мг/кг/сутки в/в метилпреднизолона или аналога, и перейдите к 1–2 мг/кг/сутки преднизона перорально или аналога при улучшении Возобновить лечение атезолизумабом, если побочный эффект возвращается к 1-ой степени или лучше в течение 12 недель ^{a,b} Окончательно прекратите лечение атезолизумабом и обратитесь к спонсору, если побочный эффект не будет вылечен до 1-ой степени или выше в течение 12 недель ^{a,b,c}
4-ая степень	Окончательно прекратить введение атезолизумаба и связаться со спонсором ^c Для оценки и подтверждения биопсии направьте субъекта к гастроэнтерологу. Начать лечение с 1–2 мг/кг/сутки в/в метилпреднизолона или аналога, и перейдите к 1–2 мг/кг/сутки преднизона перорально или аналога при улучшении Если состояние побочного эффекта не улучшается в течение 48 часов после начала приема кортикостероидов, рассмотрите возможность добавления иммуносупрессивного агента Если побочный эффект возвращается к 1-ой степени или больше, примените кортикостероиды с уменьшением в течение ≥ 1 месяца.

ЖК, желудочно-кишечный; в/в, внутривенно

^a Если было начато лечение кортикостероидами, их доза должна уменьшаться в течение ≥ 1 месяца до < 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога до того как может быть возобновлено лечение атезолизумабом.

^b Атезолизумаб может быть отменен на срок больше чем 12 недель, чтобы кортикостероиды могли быть уменьшены до < 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога. Приемлемая продолжительность продленного периода должна быть согласована исследователем и спонсором.

^c Возобновление введение атезолизумаба может рассматриваться у субъектов, которые получают пользу и полностью оправились от побочного эффекта, связанного с иммунитетом. Субъектам может быть повторно предложен атезолизумаб только после того, как одобрение было задокументировано как исследователем (или соответствующим назначенным лицом), так и спонсором.

6.5.2.2.5 Связанные с иммунитетом эндокринопатии

Была проведена связь между нарушениями функций щитовидной железы, недостаточностью надпочечников и гипофизитом, и введением атезолизумаба. Руководства по лечению эндокринных побочных эффектов приведены в табл. 6-15.

Наблюдайте за признаками и симптомами гипофизита. Субъекты с необъяснимыми симптомами, такими как усталость, миалгия, импотенция, изменения психического состояния или запоры, должны быть исследованы на наличие эндокринопатии щитовидной железы, гипофиза или надпочечников. Субъект должен быть направлен к эндокринологу, если подозревается эндокринопатия. Должны быть измерены уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), чтобы определить наличие отклонений функционирования щитовидной железы. ТТГ, пролактин и утренний уровень кортизола помогут дифференцировать первичную недостаточность надпочечников от первичной недостаточности гипофиза.

Таблица 6-15. Руководства по лечению эндокринных побочных эффектов

Побочный эффект	Лечение
	Отмените атезолизумаб на срок до 12 недель после начала проявления побочного эффекта ^b Направить пациента к эндокринологу. Выполнить МРТ головного мозга (протокол для
Гипофизит (пан-гипофиза), гипопитуитаризм)	Начать лечение с 1–2 мг/кг/сутки в/в метилпреднизолона или аналога, и перейдите к 1–2 мг/кг/сутки преднизона перорально или аналога при улучшении. Начать заместительную гормональную терапию, если по клиническим показаниям.
2–3-ей степени	

	Возобновить лечение атезолизумабом, если побочный эффект излечивается до 1-ой степени.^b Окончательно прекратите лечение атезолизумабом и обратитесь к спонсору, если побочный эффект не будет вылечен до 1-ой степени или выше во время отмены атезолизумаба.^c При рецидивирующем гипофизите лечить как побочный эффект 4-ой степени.
Гипофизит (пан-Окончательно прекратить введение атезолизумаба и гипопитуитаризм связаться со спонсором.	
) 4-ой степени	Направить пациента к эндокринологу. Выполнить МРТ головного мозга (протокол для гипофиза). Начать лечение с 1–2 мг/кг/сутки в/в метилпреднизолона или аналога, и перейдите к 1–2 мг/кг/сутки преднизона перорально или аналога при улучшении.^a Начать заместительную гормональную терапию, если по клиническим показаниям. Продолжить введение атезолизумаба
Бессимптомный гипотиреоз	Начать заместительное лечение гормонами щитовидной железы Наблюдайте за ТТГ еженедельно Отмените атезолизумаб Начать заместительное лечение гормонами щитовидной железы
Симптоматический гипотиреоз	Наблюдайте за ТТГ еженедельно Рассмотрите вариант направления субъекта к эндокринологу. Возобновить введение атезолизумаба, когда симптомы являются контролируемыми и функция щитовидной железы улучшается
Бессимптомный гипертиреоз	ТТГ $\geq 0,1$ мЕд/л и $< 0,5$ мЕд/л: Продолжить введение атезолизумаба Наблюдать за ТТГ раз в 4 недели ТТГ $< 0,1$ мЕд/л: Следуйте руководствам для симптоматического гипертиреоза
Симптоматический гипертиреоз	Отмените атезолизумаб При необходимости начните лечение препаратом против щитовидной железы, таким как метимазол или

	карбимазол.
	Рассмотрите вариант направления субъекта к эндокринологу.
	Возобновить введение атезолизумаба, когда симптомы являются контролируемыми и функция щитовидной железы улучшается
	Окончательно прекратить введение атезолизумаба и связаться со спонсором при связанном с иммунитетом гипертиреозе, угрожающем жизни ^c
Симптоматическая	Отменить атезолизумаб ^a
я	Направьте субъект к эндокринологу
недостаточность	Выполните соответствующую визуализацию
надпочечников	Начать лечение с 102 мг/кг/сутки в/в метилпреднизолона или аналога, и перейдите к 102 мг/кг/сутки преднизона перорально или аналога при улучшении.
2-ая-4 степень	Возобновить лечение атезолизумабом, если побочный эффект излечивается до 1-ой степени или выше, и субъект стабилен на заместительной терапии (если требуется) в течение 12 недель ^{a,b}
	Окончательно прекратите лечение атезолизумабом и обратитесь к спонсору, если побочный эффект не будет вылечен до 1-ой степени или выше или субъект не будет стабилен на заместительной терапии в течение 12 недель ^{a,b,c}
Гипергликемия	Продолжить введение атезолизумаба
1-ая или 2-ая степень	При необходимости начать лечение инсулином. Наблюдайте для контроля глюкозы
	Отмените атезолизумаб.
Гипергликемия	При необходимости начать лечение инсулином.
3-ья ли 4-ая степень	Наблюдайте для контроля глюкозы.
	Возобновите введение атезолизумаба, когда симптомы исчезнут и уровень глюкозы стабилизируется.

в/в, внутривенно; ТТГ, тиреотропный гормон.

^a Если было начато лечение кортикостероидами, их доза должна уменьшаться в течение $\leq$ 1 месяца до $\leq$ 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога до того как может быть возобновлено лечение атезолизумабом.

^b Атезолизумаб может быть отменен на срок больше чем 12 недель, чтобы кортикостероиды могли быть уменьшены до $\leq$ 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога. Приемлемая продолжительность продленного периода должна быть согласована исследователем и спонсором.

^c Возобновление введение атезолизумаба может рассматриваться у субъектов, которые получают пользу и полностью оправились от побочного эффекта, связанного с иммунитетом. Субъектам может быть повторно предложен атезолизумаб только после того, как одобрение было задокументировано как исследователем (или соответствующим назначенным лицом), так и спонсором.

6.5.2.2.6 Связанные с иммунитетом дерматологические побочные эффекты

Была выявлена связь между появляющейся при лечении сыпью и атезолизумабом. Большинство случаев сыпи были легкой степени тяжести и не требовавшей лечение, с или без зуда. Дерматолог должен оценить постоянную и/или тяжелой степени сыпь или зуд. Биопсия должна быть рассмотрена, если она не противопоказана. Руководства по лечению дерматологических побочных эффектов приведены в табл. 6-16.

Таблица 6-16. Руководство по лечению связанных с иммунитетом дерматологических побочных эффектов, вызванных атезолизумабом

Тяжесть побочного эффекта	Лечение кожного нарушения
1-ая степень	Продолжить введение атезолизумаба. Рассмотреть лечение наружными кортикостероидами и/или другой симптоматической терапией (например, антигистаминными препаратами).
2-ая степень	Продолжить введение атезолизумаба. Рассмотрите вариант направления субъекта к дерматологу. Начать лечение с помощью наружных кортикостероидов. Рассмотреть возможность лечения наружными кортикостероидами с высокой активностью, если не происходит улучшение симптомов побочного эффекта
3-ья степень	Отсрочите введение атезолизумаба.

	Направьте субъекта к дерматологу. Начните лечение с 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога, увеличивая дозу до 1–2 мг/кг/сутки, если симптомы побочного эффекта не улучшаются в течение 48–72 часов. Возобновить лечение атезолизумабом, если побочный эффект возвращается к 1-ой степени или выше в течение 12 недель. ^{a,b} Окончательно прекратите лечение атезолизумабом и обратитесь к спонсору, если побочный эффект не будет вылечен до 1-ой степени или выше в течение 12 недель. ^{a,b,c}
4-ая степень	Окончательно прекратить введение атезолизумаба и свяжитесь со спонсором.

^d Если было начато лечение кортикостероидами, их доза должна уменьшаться в течение ≥ 1 месяца до < 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога до того как может быть возобновлено лечение атезолизумабом.

^e Атезолизумаб может быть отменен на срок больше чем 12 недель, чтобы кортикостероиды могли быть уменьшены до < 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога. Приемлемая продолжительность продленного периода должна быть согласована исследователем и спонсором.

^f Возобновление введение атезолизумаба может рассматриваться для субъектов, которые получают пользу и полностью оправились от побочного эффекта, связанного с иммунитетом. Субъектам может быть повторно предложен атезолизумаб только после того, как одобрение было задокументировано как исследователем (или соответствующим назначенным лицом), так и спонсором.

6.5.2.2.7 Связанные с иммунитетом глазные побочные эффекты

Была выявлена связь между появляющимися при лечении глазными побочными эффектами и атезолизумабом. Руководства по лечению глазных побочных эффектов приведены в табл. 6-17.

Таблица 6-17. Руководство по лечению связанных с иммунитетом глазных побочных эффектов, вызванных атезолизумабом

Тяжесть побочного эффекта	Лечение глазного побочного эффекта
1-ая степень	Продолжить введение атезолизумаба. Настоятельно рекомендуется направить субъекта к офтальмологу. Начать лечение с наружных кортикостероидных глазных капель и наружной иммуносупрессивной терапии. Если симптомы сохраняются, лечить как побочный эффект 2-ой степени.
2-ья степень	Отсрочите введение атезолизумаба. Настоятельно рекомендуется направить субъекта к офтальмологу. Начать лечение с наружных кортикостероидных глазных капель и наружной иммуносупрессивной терапии. Возобновить лечение атезолизумабом, если побочный эффект возвращается к 1-ой степени или выше в течение 12 недель. ^{a,b} Окончательно прекратить лечение атезолизумабом и обратиться к спонсору, если побочный эффект не будет вылечен до 1-ой степени или выше в течение 12 недель. ^{a,b,c}
3-ья ли 4-ая степень	Окончательно прекратить введение атезолизумаба и связаться с спонсором. ^c Направьте субъекта к офтальмологу. Начать лечение с 1–2 мг/кг/сутки преднизона перорально или аналога.

Если побочный эффект возвращается к 1-ой степени или больше, примените кортикостероиды с уменьшением в течение ≥ 1 месяца.

^a Если было начато лечение кортикостероидами, их доза должна уменьшаться в течение ≥ 1 месяца до < 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога до того как может быть возобновлено лечение атезолизумабом.

^b Атезолизумаб может быть отменен на срок больше чем 12 недель, чтобы кортикостероиды могли быть уменьшены до < 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога. Приемлемая продолжительность продленного периода должна быть согласована исследователем и спонсором.

^c Возобновление введение атезолизумаба может рассматриваться у субъектов, которые получают пользу и полностью оправились от побочного эффекта, связанного с иммунитетом. Субъектам может быть повторно предложен атезолизумаб только после того, как одобрение было задокументировано как исследователем (или назначенным лицом), так и спонсором.

6.5.2.2.8 Связанный с иммунитетом менингоэнцефалит

Связанный с иммунитетом менингоэнцефалит является обнаруженным риском, связанным с приемом атезолизумаба. Связанный с иммунитетом менингоэнцефалит следует подозревать у любого субъекта с признаками или симптомами, указывающими на менингит или энцефалит, включая, помимо прочего, головную боль, боль в шее, спутанность сознания, судороги, двигательную или сенсорную дисфункцию и измененный или сниженный уровень сознания. Энцефалопатию как результат метаболического или электролитного дисбаланса необходимо отличать от потенциального менингоэнцефалита, возникающего в результате инфекции (бактериальной, вирусной или грибковой) или прогрессирования злокачественного новообразования, или вторичного по отношению к паранеопластическому процессу.

Все субъекты, рассматриваемые на предмет менингоэнцефалита, должны быть срочно оценены с помощью компьютерной томографии и/или МРТ головного мозга для оценки метастазирования, воспаления или отека. Если лечащий врач посчитает это безопасным, следует сделать люмбальную пункцию и обратиться к неврологу.

Субъекты с признаками и симптомами менингоэнцефалита, при отсутствии выявленной альтернативной этиологии, должны лечиться в соответствии с руководствами в табл. 6-18.

Таблица 6-18. Руководства по лечению иммунитетсвязанного менингоэнцефалита

Тяжесть побочного эффекта	Лечение
Все степени	Окончательно прекратить введение атезолизумаба и связаться с спонсором ^a
	Направить субъекта к неврологу Начать лечение с 102 мг/кг/сутки в/в метилпреднизолона или аналога, и перейдите к 102 мг/кг/сутки преднизона перорально или аналога при улучшении. Если состояние побочного эффекта не улучшается в течение 48 часов после начала приема кортикостероидов, рассмотрите возможность добавления иммуносупрессивного агента Если побочный эффект возвращается к 1-ой степени или больше, примените кортикостероиды с уменьшением в течение ≥ 1 месяца.

в/в, внутривенно.

^a Возобновление введение атезолизумаба может рассматриваться для субъектов, которые получают пользу и полностью оправились от побочного эффекта, связанного с иммунитетом. Субъектам может быть повторно предложен атезолизумаб только после того, как одобрение было задокументировано как исследователем (или соответствующим назначенным лицом), так и спонсором.

6.5.2.2.9 Связанная с иммунитетом моторная и сенсорная нейропатия

Миастения и синдром Гийена-Барре наблюдались при введении атезолизумаба в качестве единственного агента. Пациенты могут иметь признаки и симптомы сенсорной и/или моторной невропатии. Диагностическое обследование имеет важное значение для точной характеристики, чтобы различать альтернативные этиологии. Руководства по лечению неврологических нарушений приведены в табл. 6-19.

Таблица 6-19. Руководства по лечению иммунитет-связанных неврологических нарушений
Побочный эффект
Лечение

Иммунитет-связанная Нейропатия 1-ой степени	Продолжить введение атезолизумаба Исследовать этиологию
Иммунитет-связанная нейропатия 2-ой степени	Отмените атезолизумаб Исследовать этиологию Начать лечение в соответствии с местными
	методическими руководствами. Возобновить лечение атезолизумабом, если побочный эффект возвращается к 1-ой степени или лучше в течение 12 недель ^{a, b} Окончательно прекратите лечение атезолизумабом и обратитесь к спонсору, если побочный эффект не будет вычленен до 1-ой степени или выше в течение 12 недель ^{a, b, c}
Иммунитет-связанная нейропатия 3-ей ли 4-ой степени	Окончательно прекратить введение атезолизумаба и связаться со спонсором ^c Начать лечение в соответствии с местными методическими руководствами.
Миастения гравис и синдром Гийена- Барре, любой степени	Окончательно прекратить введение атезолизумаба и связаться со спонсором ^c Направить субъекта к неврологу. Начать лечение в соответствии с местными методическими руководствами. Рассмотреть запуск лечение 1-2 мг/кг/стуки преднизона перорально или в/в, или аналога.

и синдром Гийена-любой степени в/в, внутривенно.

^a Если было начато лечение кортикостероидами, их доза должна уменьшаться в течение ≥ 1 месяца до < 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога до того как может быть возобновлено лечение атезолизумабом.

^b Атезолизумаб может быть отменен на срок больше чем 12 недель, чтобы кортикостероиды могли быть уменьшены до < 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога. Приемлемая продолжительность продленного периода должна быть согласована исследователем и спонсором.

^c Возобновление введение атезолизумаба может рассматриваться для субъектов, которые получают пользу и полностью оправились от побочного эффекта, связанного с иммунитетом. Субъектам может быть повторно предложен атезолизумаб только после того, как одобрение было задокументировано как исследователем (или соответствующим назначенным лицом), так и спонсором.

6.5.2.2.10 Связанный с иммунитетом панкреатит

Симптомы боли в животе, связанные с повышением уровня амилазы и липазы, наводящие на мысль о панкреатите, были ассоциированы с введением атезолизумаба. Дифференциальный диагноз острой боли в животе должен включать в себя панкреатит. Соответствующее обследование должно включать в себя оценку обструкции протоков, а также анализ сыворотки на амилазу и липазу. Руководства по лечению панкреатических побочных эффектов, включая панкреатит, приведены в табл. 6-20.

Таблица 6-20. Руководства по лечению панкреатических побочных эффектов, включая панкреатит

Побочный эффект	Лечение
Увеличение уровня амилазы и/или липазы, 1-ая степень	Продолжить введение атезолизумаба Наблюдение за уровнями амилазы и липазы перед введением дозы Увеличение уровня амилазы о Продолжить введение атезолизумаба и/или липазы, 2-ая степень о Наблюдение за уровнями амилазы и липазы еженедельно Для длительного повышения (например, > 3 недель), рассмотреть вариант лечения 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога
Увеличение уровня амилазы и/или липазы, 3-ья ли 4-ая степень	Отмените атезолизумаб Направить субъекта к гастроэнтерологу Наблюдать за уровнями амилазы и липазы раз через сутки Если не будет улучшения, рассмотрите лечение 1o2 мг/кг/сутки преднизона перорально или аналога Возобновить лечение атезолизумабом, если побочный эффект возвращается к 1-ой степени или лучше в течение 12 недель ^{a,b} Окончательно прекратите лечение атезолизумабом и

	обратитесь к спонсору, если побочный эффект не будет вылечен до 1-ой степени или выше в течение 12 недель ^{a,b,c} Для рецидивирующих побочных эффектов окончательно прекратить введение атезолизумаба и связаться со спонсором. ^c
Связанный с иммунитетом панкреатит, 2-ая или 3-ья степень	Отмените атезолизумаб Направить субъекта к гастроэнтерологу Начать лечение с 102 мг/кг/сутки в/в метилпреднизолона или аналога, и перейдите к 102 мг/кг/сутки преднизона перорально или аналога при улучшении. Возобновить лечение атезолизумабом, если побочный эффект возвращается к 1-ой степени или лучше в течение 12 недель ^{a,b} Окончательно прекратите лечение атезолизумабом и обратитесь к спонсору, если побочный эффект не будет вылечен до 1-ой степени или выше в течение 12 недель ^{a,b,c} Для рецидивирующих побочных эффектов окончательно прекратить введение атезолизумаба и связаться со спонсором. ^c
Связанный с иммунитетом панкреатит, 4-ая степень	Окончательно прекратить введение атезолизумаба и связаться со спонсором. ^c Направить субъекта к гастроэнтерологу Начать лечение с 102
	мг/кг/сутки в/в метилпреднизолона или аналога, и перейдите к 102 мг/кг/сутки преднизона перорально или аналога при улучшении. Если состояние побочного эффекта не улучшается в течение 48 часов после начала приема кортикостероидов, рассмотрите возможность добавления иммуносупрессивного агента Если побочный эффект возвращается к 1-ой степени или больше, примените кортикостероиды с уменьшением в течение ≥ 1 месяца.

ЖК, желудочно-кишечный; в/в, внутривенно

^a Если было начато лечение кортикостероидами, их доза должна уменьшаться в течение ≥ 1 месяца до < 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога до того как может быть возобновлено лечение атезолизумабом.

^b Атезолизумаб может быть отменен на срок больше чем 12 недель, чтобы кортикостероиды могли быть уменьшены до < 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога. Приемлемая продолжительность продленного периода должна быть согласована исследователем и спонсором.

^c Возобновление введения атезолизумаба может рассматриваться для субъектов, которые получают пользу и полностью оправились от побочного эффекта, связанного с иммунитетом. Субъектам может быть повторно предложен атезолизумаб только после того, как одобрение было задокументировано как исследователем (или соответствующим назначенным лицом), так и спонсором.

6.5.2.2.11 Связанный с иммунитетом миокардит Не сообщалось о смертельных случаях миокардита, связанного с введением атезолизумаба. Руководства по лечению иммунитетсвязанного миокардита представлены в табл. 6-21.

Таблица 6-21. Руководства по лечению иммунитет-связанного миокардита

Побочный эффект
Лечение

Иммунитет-связанный миокардит, 1-ая степень	Направить пациента к кардиологу Начать лечение в соответствии с местными методическими руководствами.
Иммунитет-связанный миокардит, 2-ая степень	Отменить атезолизумаб на срок вплоть до 12 недель после начала проявления побочного эффекта и связаться с спонсором. Направить пациента к кардиологу Начать лечение в соответствии с местными методическими руководствами и рассмотреть вариант: лечения антиаритмическими препаратами, временного кардиостимулятора, экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) или ВАД в зависимости от ситуации. Рассмотреть вариант лечения с помощью 1-2 мг/кг/сутки в/в метилпреднизолона или аналога, и переход к 1-2 мг/кг/сутки преднизона перорально или аналога при улучшении. ^a Возобновить лечение атезолизумабом, если побочный эффект излечивается до 1-ой степени. ^b Окончательно прекратить лечение атезолизумабом и обратиться к спонсору, если побочный эффект не будет вылечен до 1-ой степени или выше во время отмены атезолизумаба. ^c
Иммунитет-связанный миокардит, 3-4-ая степень	Окончательно прекратить введение атезолизумаба и связаться со спонсором. ^c Направить пациента к кардиологу Начать лечение в соответствии с местными методическими руководствами и рассмотреть вариант: лечения антиаритмическими препаратами, временного кардиостимулятора, ЭКМО или ВАД в зависимости от ситуации. Начать лечение с 1-2 мг/кг/сутки в/в метилпреднизолона или аналога, и перейти к 1-2 мг/кг/сутки преднизона перорально или аналога при улучшении. ^{a, b} Если состояние побочного эффекта не улучшается в течение 48 часов после начала приема кортикостероидов, рассмотрите возможность добавления иммуносупрессивного агента Если побочный эффект возвращается к 1-ой степени или больше, примените кортикостероиды с уменьшением в течение ≥ 1 месяца.

^a Если было начато лечение кортикостероидами, их доза должна уменьшаться в течение ≥ 1 месяца до < 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога до того как может быть возобновлено лечение атезолизумабом.

^b Атезолизумаб может быть отменен на срок больше чем 12 недель, чтобы кортикостероиды могли быть уменьшены до < 10 мг/сутки преднизона перорально или аналога. Приемлемая продолжительность продленного периода должна быть согласована исследователем и спонсором.

^c Возобновление введение атезолизумаба может рассматриваться для субъектов, которые получают пользу и полностью оправились от побочного эффекта, связанного с иммунитетом. Субъектам может быть повторно предложен атезолизумаб только после того, как одобрение было задокументировано как исследователем (или соответствующим назначенным лицом), так и спонсором.

6.5.2.2.12 Эмбриофетальная токсичность

Исходя из механизма действия, атезолизумаб может причинить вред плоду при назначении беременной женщине. Исследования на животных показали, что ингибирование пути PD-L1/PD-1 может привести к увеличению риска иммунитетсвязанного отторжения развивающегося плода, что приводит к гибели плода.

Если атезолизумаб используется во время беременности или если субъект забеременел во время приема атезолизумаба, проконсультируйте субъекта относительно потенциального риска для плода. По-

рекомендуйте женщинам с репродуктивным потенциалом использовать эффективную контрацепцию во время лечения атезолизумабом и в течение по меньшей мере 5 месяцев после последней дозы.

7. Сопутствующие лекарственные средства и терапии

7.1 Разрешенная терапия

Противорвотные и противодиарейные препараты разрешены в профилактических целях в соответствии со стандартной клинической практикой по клиническим показаниям.

Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (G-CSF или GM-CSF) разрешены, если они используются в соответствии с клиническими руководствами (например, рекомендациями ASCO или ESMO).

Бисфосфонаты можно использовать для контроля потери костной массы или гипокальциемии, если польза превышает риск по усмотрению исследователя (Раздел 6.5.2.1.8).

Примечание: остеонекроз челюсти был зарегистрирован у субъектов, использующих бисфосфонаты. Осмотры ротовой полости рекомендуются при скрининге для определения пригодности и периодически во время исследования. Кроме того, субъектам следует рекомендовать соблюдать гигиену полости рта и быстро сообщать о симптомах исследователю. Рекомендуется частый мониторинг потенциально перекрывающихся токсичностей с лечением в рамках исследования.

Переливания и гормональное замещение должны использоваться, как указано в стандартной лечебной практике.

Ингаляционные или интраназальные кортикостероиды допускаются при минимальной системной абсорбции. Системные кортикостероиды разрешены для контроля инфузионных реакций или испЭ и должны быть снижены до уровня дозы ≤ 10 мг/день в эквиваленте преднизона до следующего введения атезолизумаба. Профилактическое лечение стероидами субъектов с аллергиями на контрастные вещества до визуализации опухоли разрешено.

Индивидуальная антикоагулянтная терапия гепарином допускается, если она может быть проведена безопасно и эффективно при следующих обстоятельствах:

Разрешена низкая доза низкомолекулярных гепаринов (НМГ) для профилактического применения по клиническим показаниям, и польза превышает риск по усмотрению исследователя.

Терапевтические дозы НМГ во время первой дозы исследуемого лечения разрешены, если у субъекта нет признаков метастазирования в мозг, он принимал стабильную дозу НМГ в течение по меньшей мере 6 недель и не имел осложнений после тромбоэмболического побочного эффекта или антикоагулянтного режима.

Терапевтические дозы НМГ после первой дозы исследуемого лечения разрешены по клиническим показаниям (например, для лечения ТГВ), и польза превышает риск по усмотрению исследователя. По лечению тромбоэмболических осложнений во время исследования см. Раздел 6.5.2.1.4.

Должны соблюдаться принятые клинические рекомендации относительно правильного лечения при получении антикоагулянтной терапии с гепаринами. Это включает в себя, но не ограничивается лишь этими: инструктаж субъекта относительно потенциальных побочных реакций на лекарства, наблюдение лабораторных показателей, коррекции дозы (например, из-за дисфункции почек).

По ограничению относительно пероральных антикоагулянтов см. Раздел 7.2.

Возможные лекарственные взаимодействия с кабозантинибом приведены в Разделе 7.3.1. Возможные лекарственные взаимодействия атезолизумаба неизвестны (См. местную инструкцию по применению и брошюру исследователя по атезолизумабу).

7.2 Запрещенная или ограниченная терапия

Следующие виды лечения запрещены до тех пор, пока лечение в рамках исследования не будет окончательно прекращено.

Любой экспериментальный агент или экспериментальное медицинское устройство.

Терапевтические дозы пероральных антикоагулянтов (например, варфарин или другие связанные с кумарином агенты, прямые ингибиторы тромбина или прямые ингибиторы FXa, или антитромбоцитарные агенты, или хроническое использование аспирина выше низких уровней дозы для кардиопротекции согласно местным установленным руководствам).

Любое непротокольное системное противораковое лечение (например, химиотерапия, иммунотерапия, радионуклиды, лекарственные средства или растительные продукты, используемые специально для лечения исследуемого рака).

Одновременный прием деносумаба с атезолизумабом запрещен из-за потенциального повышенного риска инфекций.

Следующих видов лечения следует избегать до тех пор, пока лечение в рамках исследования не будет окончательно прекращено или не будет указано иное:

Местное противораковое лечение, включая паллиативное облучение, абляцию, эмболизацию или хирургическое вмешательство с воздействием на опухолевые очаги, не должно проводиться до тех пор, пока не будет установлено рентгенологическое прогрессирование согласно KOOCO 1.1. Если клинически необходимо, исследователь должен проконсультироваться со спонсором до процедуры для рекомендаций по безопасности.

Эритропоэтические стимулирующие агенты (например, эпоэтин альфа и дарбэпоэтин альфа) не следует использовать на основании сообщения о повышенном риске рецидива/прогрессирования опухоли, связанного с эритропоэтином (Wright et al 2007).

Следует избегать сопутствующих лекарственных агентов, которые, как известно, увеличивают интервал QTc у субъектов, которые получают кабозантиниб до тех пор, пока они окончательно не прекратят лечение кабозантинибом (см. <http://www.qtdrugs.org> относительно списка лекарств, которые могут увеличить интервал QTc).

Живые вакцины запрещены во время исследования и до 5 месяцев после последней дозы атезолизумаба (например, вакцины против интраназального гриппа, кори, эпидемического паротита, краснухи, оральная вакцина против полиомиелита, вакцины против бациллы Кальмета-Герена, желтой лихорадки, ветряной оспы и тифа TY21a). Использование инактивированных (убитых) вакцин для профилактики инфекционных заболеваний требует одобрения спонсора.

Постоянное совместное введение кабозантиниба с сильными индукторами семейства CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, рифампин, рифабутин, рифапентин, фенobarбитал и зверобой) может значительно снизить концентрации кабозантиниба и подобного следует избегать. Рекомендуется выбрать альтернативные сопутствующие препараты с нулевым или минимальным потенциалом индукции фермента CYP3A4.

Следует соблюдать осторожность при прекращении лечения сильным индуктором CYP3A4 у субъекта, который одновременно получает стабильную дозу кабозантиниба, поскольку это может значительно увеличить воздействие кабозантиниба.

Совместное введение кабозантиниба с сильными ингибиторами семейства CYP3A4 (например, боцепревир, кониваптан, позаконазол, кетоконазол, итраконазол, клэритромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, саквинавир, ритонавир, лопинавир, телапревир, телитромицин и вориконазол) могут повышать концентрацию кабозантиниба, и подобного следует избегать. Грейпфрут, карамболь и померанец также могут повышать концентрацию кабозантиниба в плазме, и подобного следует избегать.

Дополнительная информация о возможном взаимодействии лекарств с кабозантинибом представлена в Разделе 7.3.1.

Обратитесь к местным инструкциям по применению и брошюре исследователя по атезолизумабу, чтобы узнать, какие препараты следует избегать при приеме атезолизумаба.

7.3 Возможные лекарственные взаимодействия

7.3.1 Потенциальные лекарственные взаимодействия с кабозантинибом

Цитохром P450: Данные клинического исследования взаимодействия лекарственных средств (исследование XL184-008) показывают, что клинически значимые устойчивые концентрации кабозантиниба, по-видимому, не оказывают заметного влияния на площадь под кривой зависимости концентрации от времени в плазме (AUC) совместно вводимого росиглитазона, субстрата CYP2C8. Следовательно, не ожидается, что кабозантиниб заметно ингибирует CYP2C8 в клинических условиях, и, как предполагается, не будет заметно ингибировать другие изоферменты CYP450, которые имеют более низкие значения [I]/K_i по сравнению с CYP2C8 (то есть CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4). Данные *in vitro* указывают на то, что кабозантиниб вряд ли индуцирует ферменты цитохрома P450, за исключением возможной индукции CYP1A1 при высоких концентрациях кабозантиниба (30 мкМ).

Кабозантиниб является субстратом CYP3A4 и слабым субстратом для CYP2C9 (но не субстратом CYP2D6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2B6 или CYP1A2), основываясь на данных исследований *in vitro*. Результаты клинического фармакологического исследования, XL184-006, показали, что одновременное введение кабозантиниба с сильным индуктором CYP3A4, рифампином, привело к снижению воздействия кабозантиниба (значения AUC) примерно на 77% после однократного приема кабозантиниба у здоровых добровольцев. Постоянное совместное введение кабозантиниба с сильными индукторами семейства CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, рифампин, рифабутин, рифапентин, фенobarбитал и зверобой) может значительно снизить концентрации кабозантиниба. Следует избегать постоянного применения сильных индукторов CYP3A4. Другие лекарственные средства, которые индуцируют CYP3A4, следует использовать с осторожностью, потому что эти препараты могут снизить воздействие (AUC) кабозантиниба. Рекомендуется выбрать альтернативные сопутствующие препараты с нулевым или минимальным потенциалом индукции фермента CYP3A4.

Результаты клинического фармакологического исследования, XL184-007, показали, что одновременное введение кабозантиниба с сильным ингибитором CYP3A4, кетоконазолом, приводит к увеличению воздействия кабозантиниба (значения AUC) на 38% после однократного приема кабозантиниба у здоровых добровольцев. Совместное введение кабозантиниба с сильными ингибиторами семейства CYP3A4 (например, боцепревир, кониваптан, позаконазол, кетоконазол, итраконазол, итраконазол, клэритромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, саквинавир, ритонавир, лопинавир, телапревир, телитромицин, и вориконазол) может увеличить концентрации кабозантиниба. Грейпфрут, карамболь и померанец также могут повышать концентрацию кабозантиниба в плазме, и подобного следует избегать. Следует избегать применения сильных ингибиторов CYP3A4, а другие препараты, которые ингибируют CYP3A4, следует использовать с осторожностью, поскольку эти препараты могут увеличить

воздействие (AUC) кабозантиниба. Рекомендуется выбрать альтернативные сопутствующие препараты с нулевым или минимальным потенциалом ингибирования фермента CYP3A4.

Пожалуйста, обратитесь к таблицам взаимодействия лекарств на следующих веб-сайтах для списков субстратов, индукторов и ингибиторов выбранных путей изофермента CYP450: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx>; <http://www.fda.gov/Druqs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>.

Связывание с белками: Кабозантиниб сильно связывается ($\geq 99,7\%$) с белками плазмы человека. Следовательно, препараты с высоким содержанием белка следует использовать с осторожностью с кабозантинибом, поскольку существует возможное смещающее взаимодействие, которое может увеличить свободные концентрации кабозантиниба и/или совместно вводимого препарата с высоким содержанием белка (и соответствующее увеличение фармакологического эффекта).

Другие взаимодействия: Пища может увеличить уровни воздействия кабозантиниба на 57%, поэтому следует соблюдать рекомендации по приему пищи. Данные *in vitro* предполагают, что кабозантиниб вряд ли является субстратом для Р-гликопротеина, но он, по-видимому, обладает потенциалом ингибировать транспортную активность Р-гликопротеина. Следовательно, кабозантиниб может потенциально повышать концентрацию в плазме совместно вводимых субстратов Р-гликопротеина. Дополнительные подробности, связанные с этими общими выводами, можно найти в брошюре для исследователей.

Введение эзомепразола - ингибитора протонного насоса (ИПН) не приводило к клинически значимому эффекту на ФК кабозантиниба в плазме у здоровых добровольцев. Следовательно, одновременное применение желудочных рН-модифицирующих агентов (т.е. ИПН, антагонистов H_2 -рецепторов и антацидов) не противопоказано субъектам, которым вводят кабозантиниб.

Дополнительные сведения о возможном взаимодействии лекарств с кабозантинибом можно найти в брошюре исследователя.

7.3.2 Возможные лекарственные взаимодействия с атезолизумабом

Ферменты цитохрома P450, а также реакции конъюгации/глюкуронидации не участвуют в метаболизме атезолизумаба. Исследования лекарственных взаимодействий для атезолизумаба не проводилось. Нет никаких известных взаимодействий с другими лекарственными средствами или других форм взаимодействий. За дополнительной информацией обращайтесь к местным инструкциям по применению и брошюре исследователя по атезолизумабу.

8. Безопасность

8.1 Побочные эффекты и лабораторные отклонения

8.1.1 Побочные эффекты

ПЭ - это любое неблагоприятное клиническое явление у пациента или субъекта клинического исследования, который был зачислен в клиническое исследование и которому, возможно, был назначен исследуемый продукт, независимо от того, оценивается ли событие как относящееся к лечению в рамках исследования. Следовательно, ПЭ может быть любым неблагоприятным и непреднамеренным признаком (включая лабораторное обнаружение отклонений), симптомом или заболеванием, временно связанным с использованием исследуемого продукта, независимо от того, оценивается ли событие как относящееся к лечению в рамках исследования. Ранее обнаруженные медицинские патологии, которые ухудшаются во время исследования, будут записаны как ПЭ. Ненормальные лабораторные показатели, результаты ЭКГ или показатели жизненно важных функций должны регистрироваться как ПЭ, если они соответствуют критериям, описанным в Разделе 8.2.

Все неблагоприятные эффекты, которые наблюдаются после информированного согласия в течение 30 дней (90 дней для ПЭОИ) после даты решения окончательно прекратить лечение в рамках исследования, должны регистрироваться в центре исследования.

При каждом запланированном и незапланированном посещении ПЭ должны быть идентифицированы и оценены на основе процедур исследования, рутинных и клинических исследований, связанных с симптомами, и опроса/отчета субъекта.

Оценка связи ПЭ и исследуемого лечения исследователем будет основана на следующих двух определениях:

Нет связи: Случай оценивается как не связанный с лечением в рамках исследования, если он связан с другой причиной и/или нет никаких доказательств в поддержку причинно-следственной связи.

Есть связь: Случай оценивается как относящийся к лечению в рамках исследования, когда существует разумная вероятность того, что лечение в рамках исследования вызвало данный случай. Разумная вероятность означает, что есть доказательства, позволяющие предположить причинно-следственную связь между лечением в рамках исследования и случаем. Этот случай называют предполагаемым побочным эффектом. Предполагаемый побочный эффект подразумевает меньшую степень достоверности причинно-следственной связи, чем побочный эффект, что означает любой ПЭ, вызванный лекарством.

8.1.2 Лабораторные отклонения

Будут рассмотрены все лабораторные данные, требуемые этим протоколом и любыми другими клиническими исследованиями. Любой ненормальный показатель, который приводит к изменению в ведении субъекта (например, снижение дозы или задержка, или необходимость в дополнительном лечении)

или наблюдение) или который рассматривается исследователем как клинически значимый, будет сообщаться как ПЭ или СПЭ, в зависимости от случая, если только этот показатель соответствует текущему состоянию заболевания субъекта или соответствует показателям, полученным до начала исследования.

8.2 Серьезные побочные эффекты

Определение СПЭ и требование по отчетности соответствуют Руководству по обращению с данными по клинической безопасности Международной конференции по унификации (МКУ): Определения и стандарты для ускоренной отчетности, Раздел E2A.

СПЭ определяется как любое неблагоприятное медицинское осложнение, которое при любой дозе.

Приводит к смерти.

Является непосредственно опасным для жизни (то есть, по мнению исследователя, ПЭ непосредственно подвергает субъекта риску смерти; в него не входит реакция, которая, если бы она произошла в более тяжелой форме, могла привести к смерти).

Требует стационарной госпитализации или приводит к продлению существующей госпитализации.

Приводит к значительной неспособности или существенному нарушению способности нормально функционировать.

Это врожденная аномалия или врожденный дефект.

Является важным клиническим случаем, который не может быть непосредственно опасным для жизни, привести к смерти или потребовать госпитализации, но может считаться СПЭ, когда на основании соответствующего медицинского заключения он ставит под угрозу субъекта или может потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из исходов, перечисленных выше.

Как только исследователь узнает об ПЭ, отвечающем критериям СПЭ, исследователь документирует СПЭ в той степени, в которой информация о нем доступна.

О СПЭ, независимо от причинно-следственной связи, необходимо сообщить спонсору или назначенному лицу в течение 24 чв после того, как исследователь узнает о случае, отправив заполненную форму отчета по СПЭ и любую другую соответствующую информацию по СПЭ, указанную в Форме отчетности по СПЭ (или в инструкции по заполнению Формы отчетности по СПЭ), и подтвердив получения отчета. Формы для отчетности по СПЭ и контактная информация будут предоставлены центрам исследования.

СПЭ, которые должны быть зарегистрированы в Форме отчетности по СПЭ, включают следующее:

Все СПЭ, которые происходят после информированного согласия и через 30 дней (90 дней для ПЭ-ОИ) после даты решения окончательно прекратить лечение в рамках исследования (или даты, когда субъект считается отсеянным по результатам скрининга).

Любые СПЭ оценивают как относящиеся к лечению в рамках исследования или процедурам исследования, даже если ПСЭ наступает больше чем через 30 дней после даты решения об окончательном прекращении исследуемого лечения.

Примечание: Если субъект не соответствует критериям пригодности во время скрининга, то об СПЭ необходимо сообщать только с момента, когда субъект подписывает информированное согласие, до дня, когда субъект определен как не имеющий права на участие в исследовании.

СПЭ, возникающие после начала исследуемого лечения через 30 дней (90 дней для ПЭОИ) после даты решения об окончательном прекращении исследуемого лечения, также должны быть записаны на странице ИРК.

Минимальная информация, необходимая для отчетности по СПЭ, включает в себя личность исследователя, номер центра, номер субъекта и описание случая. Другая важная информация, требующая своевременного предоставления - это термин(ы) СПЭ, причина, по которой случай считается серьезным (т.е. критерий серьезности), и оценка исследователем связи случая с лечением в рамках исследования. Дополнительная информация по СПЭ, включая лекарства или другие терапевтические меры, использованные для лечения побочного эффекта, действия, предпринятые во время лечения в рамках исследования в связи с побочным эффектом, и результат/излечение побочного эффекта будут записаны в форме по СПЭ.

Во всех случаях исследователь должен продолжать следить за клинической ситуацией и сообщать обо всех существенных фактах, касающихся прогрессирования или исхода СПЭ. Кроме того, от исследователя может потребоваться предоставить дополнительную информацию по запросу персонала или назначенного лица спонсора.

При сообщении о СПЭ будут отмечены следующие дополнительные моменты:

Когда диагноз СПЭ известен или подозревается, исследователь сообщит диагноз или синдром в качестве основного термина СПЭ, а не в качестве признаков или симптомов. Признаки и симптомы могут быть описаны в описании побочного эффекта.

Смерть будет сообщаться не как СПЭ, а как результат конкретного СПЭ, если побочный эффект, предшествующий смерти, неизвестен. Термины "необъяснимая смерть" или "смерть неизвестной этиологии" могут использоваться, когда причина неизвестна. В данных обстоятельствах причина смерти должна быть исследована, и диагноз должен быть изменен после определения этиологии. Если было выпол-

нено вскрытие, должен быть предоставлен отчет о вскрытии.

В то время как большинство госпитализаций требуют отчетность по СПЭ, некоторые госпитализации не требуют отчетности по СПЭ, в соответствии с нижеследующим:

Плановые или ранее запланированные операции или процедуры для уже присутствующих патологий, которые не ухудшились после начала лечения (например, ранее запланированное лечение вентральной грыжи). Однако следует сообщать о СПЭ при любых хирургических или процедурных осложнениях, приводящих к продлению срока госпитализации.

Предварительно указанные госпитализации во время исследования для наблюдения.

Побочные эффекты, которые приводят к пребыванию в больнице меньше чем 24 ч и которые не требуют госпитализации (например, посещение отделения неотложной помощи по поводу гематурии, которое приводит к диагностике цистита и выписке на дом пероральных антибиотиков).

8.3 Побочные эффекты особого интереса для атезолизумаба

Побочные эффекты, представляющие особый интерес (ПЭОИ) для атезолизумаба, состоят из иммуноопосредованных побочных эффектов, связанных с ИКТИО, случаев возможного лекарственного повреждения печени и предполагаемой передачи инфекционного агента в ходе исследуемого лечения (табл. 8-1).

ПЭОИ будут сообщаться спонсору или назначенному лицу с использованием формы отчетности по СПЭ, независимо от того, является ли событие серьезным или несерьезным; все ПЭОИ должны быть сообщены в течение 24 ч с использованием процесса подачи СПЭ, как описано в Разделе 8.2.

Руководство по лечению иммуноопосредованных побочных эффектов, связанных с атезолизумабом, приведено в протоколе (Раздел 6.5.2.2) и также можно найти в местной инструкции по применению и брошюре исследователя по атезолизумабу.

Таблица. 8-1: Побочные эффекты особого интереса для атезолизумаба

Случаи потенциального ЛПП, которые включают в себя повышенный уровень АЛТ или АСТ в сочетании с повышенным билирубином или клинической желтухой, как определено законом Хая и основано на следующих наблюдениях:

Возникающие при лечении АЛТ или АСТ $> 3 \times$ исходного значения в комбинации с общим билирубином $> 2 \times$ ВПН (из которых $\geq 35\%$ представляет собой конъюгированным билирубином)

Возникающая при лечении АЛТ или АСТ $> 3 \times$ исходного значения в комбинации с клинической желтухой

Подозрение на передачу инфекционного агента при лечении в рамках исследования, как указано ниже

Любой организм, вирус или инфекционная частица (например, прионный белок, передающий трансмиссивную губчатую энцефалопатию), патогенная или не патогенная, считается инфекционным агентом. Может быть заподозрена передача инфекционного агента исходя из клинических симптомов или лабораторных данных, которые указывают на инфекцию у пациента, подвергшегося воздействию лекарственного средства. Этот термин применяется только в случае подозрения загрязнения исследуемого лекарственного средства.

Пневмония

Колит

Эндокринопатии: сахарный диабет, панкреатит, недостаточность надпочечников, гипертиреоз и гипопаратиреоз

Гепатит, в том числе АСТ или АЛТ $> 10 \times$ ВПН

Системная красная волчанка

Неврологические нарушения: Синдром Гийена-Барре, миастенический синдром или миастения гравис, и менингоэнцефалит

Осложнения, свидетельствующие о гиперчувствительности, инфузионных реакциях, синдроме высвобождения цитокинов, гриппоподобном заболевании, синдроме системного воспалительного ответа и системной иммунной активации

Нефрит

Глазная токсичность (например, увеит, ретинит)

Миозит

Миопатии, в том числе рабдомиолиз

Сердечные нарушения ≥ 2 -ой степени (например, мерцательная аритмия, миокардит, перикардит)

Васкулит

АЛТ, аланинаминотрансфераза; АСТ, аспартатаминотрансфераза; ЛПП, лекарственное повреждение печени; ВПН, верхний предел нормы.

8.3.1 Общая информация о побочных эффектах, связанных с иммунитетом

Иммуномодулирующие свойства ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, таких как анти-PD-L1 антитело атезолизумаб, способны нарушать иммунологическую толерантность и порождать подмножество ПЭ (называемых исПЭ) с аутоиммунным воспалительным патомеханизмом. исПЭ могут

затрагивать каждый орган или ткань (Michot et al. 2016). Большинство исПЭ происходят в течение первых 12 недель воздействия ИКТИО, но некоторые из них могут появляться с задержкой начала проявления. Диагностика исПЭ должна основываться на воздействии ИКТИО и обоснованном иммунологическом механизме наблюдаемого ПЭ. По возможности, для подтверждения диагноза следует использовать гистологическое исследование или другие иммунологические диагностические оценивания. Следует исключать другие причины, в том числе ПЭ от прогрессирования опухоли.

Спектр исПЭ широк и может быть общим или специфичным для органа. Примерами общих исПЭ у субъектов, получавших ИКТИО, являются усталость, лихорадка и озноб. Органоспецифические исПЭ состоят из дерматита (сыпь, зуд, витилиго, оральный мукозит и гингивит), энтероколита (диарея с болями в животе и клиническими или рентгенологическими признаками воспаления толстой кишки) и эндокринопатий (гипофиз, щитовидная железа, надпочечники, яички). Диагностика эндокринной дисфункции является сложной задачей с относительно неспецифическими симптомами. Могут быть полезны дополнительные лабораторные исследования эндокринных систем: пролактин (функция гипофиза-гипоталамуса), Т4 и ТТГ (функция гипофиза-щитовидной железы), лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) (функция гипофиза-гонады), адренокортикотропный гормон (АКТГ) и кортизол (гипофизарно-надпочечниковая функция).

Дополнительные органоспецифические исПЭ включают в себя гепатит (увеличение уровня АСТ/АЛТ, гепатомегалия, перипортальный отек, перипортальная лимфаденопатия, перипортальные инфильтраты лимфоцитов, и окружающие первичные желчные протоки) и пневмония (острая интерстициальная пневмония). Менее частые случаи исПЭ включают в себя неврологические синдромы (миастения гравис, синдром Гийена-Барре, асептический менингит), глазные ПЭ (увеит), почечные ПЭ (интерстициальный нефрит), сердечные ПЭ (миокардит) и ПЭ поджелудочной железы (увеличение уровня липазы).

Клиническое лечение исПЭ направлено на подавление иммунного ответа с помощью нестероидных и стероидных противовоспалительных препаратов. Алгоритмы лечения исПЭ высокой степени были разработаны и должны соблюдаться для субъектов с подозрением на исПЭ из-за воздействия ИКТИО (Naidoo et al. 2015).

8.4 Последующее наблюдения за побочными эффектами

Все СПЭ и ПЭОИ, которые продолжаются через 30 дней после последней дозы исследуемого лечения, и ПЭ, оцененные как 3-ей или 4-ой степени, которые привели к прекращению лечения, которые продолжаются через 30 дней после даты решения о прекращении исследуемого лечения, должны наблюдаться наступления следующего:

ПЭ вылечен

ПЭ улучшился до 2-ой степени или ниже

Исследователь определяет, что осложнение стало стабильным или необратимым.

Это требование о последующем наблюдении также применяется к родственным СПЭ, которые возникают через >30 дней после даты принятия решения о прекращении исследуемого лечения.

Кроме того, ПЭОИ должны записываться в ИРК до 90 дней после решения прекратить лечение в рамках исследования

Статус всех других ПЭ, которые продолжаются через 30 дней после даты решения о прекращении исследуемого лечения, будет задокументирован с момента контрольного посещения после периода лечения.

8.5 Другие аспекты безопасности

8.5.1 Беременность

Использование приемлемых с медицинской точки зрения способов контрацепции очень важно во время исследования и в течение 5 месяцев после последней дозы исследуемого лечения. Если субъект забеременеет во время исследования, он будет исключен из исследуемого лечения. За ней будут наблюдать до конца ее беременности, и за младенцем нужно наблюдать в течение по меньшей мере 12 месяцев после рождения. Если во время исследования партнер-женщина субъекта-мужчины забеременеет, спонсор попросит, чтобы беременная партнерша наблюдалась до конца ее беременности, а за ребенком наблюдали в течение по меньшей мере 6 месяцев после рождения.

Исследователь должен сообщить спонсору о беременности. Формы сообщения о беременности будут предоставлены центрам исследования по запросу. Исход беременности (для субъекта или для партнера субъекта) и состояние здоровья любого полученного в результате потомства должны быть сообщены спонсору или назначенному им лицу. Любой врожденный дефект или врожденная аномалия должны сообщаться как СПЭ, а любые другие неблагоприятные осложнения, возникающие во время беременности, должны сообщаться как ПЭ или СПЭ, в зависимости от ситуации.

8.5.2 Ошибки применения лекарственного препарата/передозировка

Ошибка в применении лекарственного средства определяется как введение лекарственного препарата исследования вне или выше установленных режимов дозирования в соответствии с конкретным протоколом.

Любая передозировка, неправильное использование, злоупотребление или ошибка применения препарата исследования (исключая пропущенные дозы), приводящая к ПЭ или СПЭ, требует рапорта в течение

ние 24 ч спонсору или назначенному им лицу. Формы для сообщения об ошибках применения лекарственного средства будут предоставлены центрам исследования.

В случае передозировки следует незамедлительно связаться с медицинским наблюдателем или назначенным лицом спонсора, чтобы обсудить дальнейшие действия. Любые ПЭ, возникающие в результате передозировки, должны лечиться в соответствии с общепринятой клинической практикой.

Пожалуйста обратитесь к брошюре исследователя для получения дополнительных рекомендаций по передозировке кабозантина.

9 Статистические аспекты

Детали запланированных анализов будут документированы в отдельном Плате статистического анализа (ПСТА). Сводные данные, как правило, будут представлены по группам/группам доз и в целом (по всем субъектам). Никаких формальных статистических тестов не планируется для данного исследования. Доверительные интервалы будут рассчитаны для выбранных измеряемых параметров.

9.1 Мощность и размер выборки

9.1.1 Стадия повышения дозы

Количество субъектов в каждой группе повышения дозы было выбрано на основе хорошо разработанной схемы исследования повышения дозы Фазы 1. Субъекты зачисляются в группы по принципу "3 плюс 3", при этом каждая группа первоначально состоит из 3 субъектов и потенциально расширяется до 6 субъектов в зависимости от количества наблюдаемых ОДТ. На данный этап может быть зарегистрировано от 9 до 36 субъектов, в зависимости от количества групп повышения и субъектов, необходимых для установления МПД или рекомендуемой дозы и графика стадии расширения.

9.1.2 Стадия расширения

Целью групп расширения является оценка ЧОО для оценивания того, является ли реальный уровень ответа с данной схемой комбинации лучше, чем ожидаемый при монотерапии. Таким образом, для ЧОО будут построены двусторонние 80% и 60% ДИ Блайф-Стил-Каселла, обеспечивающие 90 и 80% одно-сторонний доверительный интервал, соответственно, при интерпретации нижней границы. Размер выборки из 30 субъектов для групп расширения был выбран для обеспечения того, чтобы нижняя граница двухстороннего 80%-ного ДИ не превышала 12 процентных пунктов от точечной оценки. Пример 80 и 60% 2-сторонних ДИ с односторонними интерпретациями нижней границы показаны в Таблице 9-1 для диапазона потенциальных значений для наблюдаемой ЧОО.

Таблица 9-1. Пример доверительных интервалов Блайф-Стил-Каселла для ЧОО N=30 для групп расширения с односторонними интерпретациями нижней границы

Наблю-	Наблю-	80% 2-сторонний ДИ			60% 2-сторонний ДИ		
даемые ответы (Всего N=30)	даемая ЧОО	НДП	ВДП	Истинная ЧОО ^a (90% ДИ)	НДП	ВДП	Истинная ЧОО ^a (80% ДИ)
17	0,57	0,44	0,69	≥ 44%	0,47	0,66	≥ 47%
15	0,50	0,38	0,62	≥ 38%	0,41	0,59	≥ 41%
12	0,40	0,28	0,53	≥ 28%	0,31	0,47	≥ 31%
11	0,37	0,25	0,50	≥ 25%	0,28	0,44	≥ 28%
10	0,33	0,23	0,46	≥ 23%	0,25	0,41	≥ 25%
9	0,30	0,19	0,42	≥ 19%	0,24	0,38	≥ 24%
8	0,27	0,16	0,38	≥ 16%	0,19	0,34	≥ 19%
7	0,23	0,15	0,34	≥ 15%	0,16	0,31	≥ 16%
6	0,20	0,11	0,31	≥ 11%	0,13	0,28	≥ 13%
5	0,17	0,09	0,28	≥ 9%	0,12	0,24	≥ 12%
4	0,13	0,06	0,25	≥ 6%	0,08	0,19	≥ 8%

ДИ, доверительный интервал; НДП, нижний доверительный предел; ЧОО, частота объективного ответа; ВДП, верхний доверительный предел.

^a На каждую одностороннюю интерпретацию нижней границы.

Запланированное зачисление 30 субъектов в группы расширения 5 и 7 будет разделено между 15 субъектами с ИКТИО-рефрактерным заболеванием (ПЗ как лучший ответ на предшествующую терапию ИКТИО) и 15 субъектами с ИКТИО-устойчивым заболеванием (ПО, ЧО, СЗ как лучший ответ на предшествующую терапию ИКТИО). Размер выборки из 15 субъектов был выбран для обеспечения того, чтобы нижняя граница 2-стороннего 80%-ного ДИ не превышала 19 процентных пунктов от точечной оценки. Пример 80 и 60% 2-сторонних ДИ с односторонними интерпретациями нижней границы показаны в табл. 9-2 для диапазона потенциальных значений для наблюдаемой ЧОО. Если субъекты, которые тяжело поддаются лечению ИКТИО и/или устойчивы к ИКТИО, достигают клинически значимой ЧОО, как

это определено Надзорным комитетом исследования, в группу 5 и/или 7 может быть добавлено примерно 50 субъектов (т.е., вплоть до 80 субъектов в каждой группе) для дополнительного изучения безопасности и клинической пользы комбинации при данных опциях лечения, имея сильно неудовлетворенную потребность и новый механизм действия повторной сенсибилизации к терапии ИКТИО. Решения Надзорного комитета исследования, касающиеся клинической значимости достигнутой ЧОО в группах расширения 5 и 7, будут основаны на нижней границе 80% ДИ для всей группы из 30 субъектов, или 15 субъектов с ИКТИО-рефрактерным заболеванием и 15 субъектов с ИКТИО-устойчивым заболеванием, при необходимости. В качестве ориентира Надзорный комитет исследования может использовать целевую ЧОО 20-25% для группы расширения 5, и 15-20% для группы расширения 7. В целом, как правило, это соответствует тому, что 80% достоверности истинной ЧОО составляет $\geq 11\%$ для $n=15$ или $\geq 13\%$ для $n=30$. Расширение группы 5 и/или 7 на 50 дополнительных субъектов может быть ограничено либо ИКТИО-рефрактерными, либо ИКТИО-устойчивыми субъектами, либо может включать в себя субъектов из обеих групп в зависимости от наблюдаемой ЧОО.

Таблица 9-2: Пример доверительных интервалов Блайф-Стил-Каселла с $N=15$ для ЧОО для групп расширения из 15 субъектов с односторонними интерпретациями нижней границы

Наблю- даемые ответы (Всего $N=15$)	Наблю- даемая ЧОО	80% 2-сторонний ДИ			60% 2-сторонний ДИ		
		НДП	ВДП	Истинная ЧОО ^a (90% ДИ)	НДП	ВДП	Истинная ЧОО ^a (80% ДИ)
9	0,60	0,42	0,77	$\geq 43\%$	0,46	0,70	$\geq 46\%$
7	0,47	0,28	0,64	$\geq 28\%$	0,33	0,61	$\geq 33\%$
6	0,40	0,23	0,57	$\geq 23\%$	0,30	0,54	$\geq 30\%$
5	0,33	0,20	0,51	$\geq 20\%$	0,23	0,46	$\geq 23\%$
4	0,27	0,12	0,44	$\geq 12\%$	0,16	0,39	$\geq 16\%$
3	0,20	0,10	0,36	$\geq 10\%$	0,11	0,33	$\geq 11\%$
2	0,13	0,06	0,28	$\geq 6\%$	0,08	0,23	$\geq 8\%$
1	0,07	0,01	0,23	$\geq 1\%$	0,03	0,16	$\geq 3\%$

ДИ, доверительный интервал; НДП, нижний доверительный предел; ЧОО, частота объективного ответа; ВДП, верхний доверительный предел.

^a На каждую одностороннюю интерпретацию нижней границы.

9.2 Анализ популяции

9.2.1 Популяция для оценки безопасности

Популяция для оценки безопасности будет состоять из всех субъектов, которые получали какое-либо лечение в рамках исследования. Поскольку регистрация определяется получением исследуемого лечения, зарегистрированная группа не определяется как отличная от группы для оценки безопасности.

9.2.2 Популяция повышения дозы

Популяция повышения дозы будет включать в себя субъектов, которые не были заменены в соответствии с Разделом 3.9.

9.2.3 Другие популяции

Дополнительные анализируемые популяции могут быть определены в ПСТА.

9.3 Запланированные анализы

9.3.1 Анализ безопасности и переносимости

Безопасность прежде всего будет оцениваться путем оценки ПЭ и лабораторных тестов. Переносимость будет оцениваться путем оценки изменений исследуемого лечения и прекращения лечения.

9.3.1.1 Побочные эффекты

Обозначения побочных эффектов, записанные в ИРК, будут сопоставлены с предпочтительными терминами с использованием Медицинского словаря терминов для регуляторных органов (МСТРО). Исследователь классифицирует степень тяжести ПЭ, используя ОТКПО v4, и оценивает каждое событие как "не связанное" или "связанное" с лечением в рамках исследования. Побочные эффекты, приводящие к прекращению исследуемого лечения, также будут оцениваться исследователем как связанные или не связанные с исследуемым заболеванием.

Данные по ПЭ, исПЭ, ПЭОИ и СПЭ будут сведены в таблицу по группам в соответствии с классом системы органов и предпочтительным термином по общей заболеваемости; худшей сообщаемой степени тяжести; и связи с лечением в рамках исследования.

На каждом уровне обобщения субъект будет учитываться только один раз по каждому предпочтительному термину ПЭ, который он или она испытывает на этом уровне (то есть несколько эпизодов осложнений с одинаковыми предпочтительными терминами будут учитываться только один раз).

Все зарегистрированные случаи смерти будут суммированы по группам лечения, причине смерти и зависимости от исследуемого лечения.

Будет также подготовлена хроника для описания набора и расширения групп повышения дозы, за-

мены субъектов, наблюдаемых ОДТ, решений КОГ и окончательного обоснования рекомендуемой дозы стадии расширения.

9.3.1.2 Результаты лабораторных тестов

Отдельные результаты лабораторных тестов будут обобщены по группам лечения для оценивания наихудшей степени ОТКПО после исходного значения и отклонений или изменений по сравнению с исходным значением.

9.3.1.3 Лечение в рамках исследования

Параметры исследуемого лечения будут представлены отдельно для каждого агента, кабозантиниба и атезолизумаба. Количество субъектов, испытывающих снижение дозы, задержку, прерывание, модификацию и/или прекращение приема из-за побочного эффекта, будет предоставлено в зависимости от каждого агента. Продолжительность и интенсивность исследуемого лечения также будут сведены в таблицу.

9.3.2 Анализы предварительной противоопухолевой активности

Целью стадии расширения является оценка ЧОО, определяемая как доля субъектов с подтвержденным ПО или ЧО согласно КООСО 1.1, как определено исследователем. Точно так же ЧОО будет определяться для каждого модифицированного КООСО для иммунного ответа, который определяется исследователем как исследуемый измеряемый параметр. ЧОО будет оцениваться независимо в каждой из группе расширения и в группах повышения дозы.

Лучший общий ответ опухоли, основанный на оценке целевых, нецелевых и новых поражений, будет представлен как доля субъектов в каждой из следующих категорий: ПО, ЧО, СЗ, ПЗ, и не поддающихся оценке, и включают в себя ЧОО. В группах расширения двусторонние 80 и 60% ДИ Блайф-Стил-Каселла будут построены для ЧОО, обеспечивающие 90 и 80% односторонний доверительный интервал, соответственно, при интерпретации нижней границы с целью оценки предварительной эффективности комбинированной терапии в сравнении с ожидаемой эффективностью лечения одним агентом из уже проведенных исследований. Доверительные интервалы на уровне 95% также будут представлены для соответствия стандартным правилам представления.

Медианная ВБП и ОВ с соответствующими 2-сторонними 95% ДИ будут оцениваться с использованием способов Каплана-Мейера.

Длительность ответа определяется как время от первого задокументированного объективного ответа (ПО или ЧО), которое оценивается исследователем, что впоследствии подтверждается до того что наступит раньше - рентгенологическое подтверждение прогрессирования или смерть, или исключение из-за отсутствия этих событий или из-за начала непротокольной противораковой терапии. Медианы и доверительные интервалы будут оцениваться с использованием анализа Каплана-Мейера, ограниченного пациентами, которые получили подтвержденный объективный ответ.

9.3.3 Промежуточный анализ

КОГ рассмотрит накопленные данные из групп повышения дозы.

На стадии расширения не планируется проведения формального промежуточного анализа. Однако, безопасность и противоопухолевые результаты будут пересматриваться на постоянной основе.

10. Другие анализы

10.1 Фармакокинетические анализы

Концентрация кабозантиниба в плазме будет проанализирована спонсором или назначенным лицом с использованием утвержденного биоаналитического способа.

Возможные продукты распада кабозантиниба могут также оцениваться в образцах крови для ФК, собранных во время исследования. Описательные статистические данные (например, количество, среднее значение и/или медиана, стандартное отклонение и коэффициент вариации) будут использоваться для описания данных зависимости концентрации от времени. Там, где это уместно, эти данные могут быть проанализированы с использованием популяционных ФК моделей и/или объединены с данными других исследований в рамках мета-анализа. Влияние воздействия на биомаркеры, параметры клинической безопасности (например, выбранные ПЭ) или клинический ответ также могут быть изучены. Результаты анализа ФК также будут оцениваться в сочетании с имеющимися данными по безопасности.

Концентрации атезолизумаба и/или продуктов распада атезолизумаба могут также измеряться в образцах крови для ФК, если это считается важным для оценки безопасности и/или анализа эффективности в данном исследовании.

10.2 Анализ биомаркеров

Будут обобщены анализы, которые могут включать в себя, но не ограничиваться лишь этими: MET, AXL, PD-L1 и возможная корреляция с клиническим ответом и другими анализами (например, секвенирование, FACS).

Вышеизложенное изобретение было подробно описано посредством иллюстрации и примеров с целью ясности и понимания. Данное изобретение было описано со ссылкой на различные конкретные и предпочтительные варианты реализации и способы. Однако следует понимать, что могут быть сделаны многочисленные изменения и модификации без отступления от сущности и объема изобретения. Специалисту у данной области техники понятно, что в пределах объема прилагаемой формулы изобретения

могут быть сделаны изменения и модификации. Поэтому следует понимать, что приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, но не ограничения. Следовательно, объем настоящего изобретения следует определять не на основании приведенного выше описания, а вместо этого его следует определять на основании следующей прилагаемой формулы изобретения вместе со всеми эквивалентами, к которым такая формула изобретения имеет отношение.

Приложение А: График оценок для стадии повышения дозы:

Графики необходимых оценок для стадии повышения дозы представлены в этом Приложении.

Как описано в Разделе 3.5.1.1, КОГ может принять решение об использовании вводного графика дозирования кабозантиниба для некоторых групп на стадии повышения дозы. Ниже приведены отдельные таблицы для двух возможных графиков дозирования: стандартного графика дозирования (табл. А-1) и вводного графика дозирования кабозантиниба (табл. А-2). Все остальные оценивания должны проводиться в соответствии с графиком, предоставленным независимо от графика дозирования.

Большинство оценок и процедур исследования (включая введение согласно лечению) будут проводиться циклично. Цикл 1 День 1 (C1D1) определяется как дата первой дозы любого исследуемого лечения. Цикл в целом, как правило, представляет собой 21-дневный период, начинающийся с даты инфузии атезолизумаба и заканчивающийся за день до следующей инфузии атезолизумаба. Однако при некоторых обстоятельствах во время цикла может не вводиться доза атезолизумаба:

Если используется вводный график дозирования кабозантиниба в течение стадии повышения дозы, период, в течение которого кабозантиниб вводится до первой дозы атезолизумаба, будет определяться как Цикл 1.

Если лечение атезолизумабом прекращают, но разрешено продолжать лечение кабозантинибом с уведомлением спонсора, каждый последующий 21-дневный период, начинающийся с даты решения о прекращении атезолизумаба, будет определяться как цикл. Если решение о прекращении атезолизумаба принимается меньше чем через 21 день после последней инфузии, то следующий цикл начнется на 22-й день после последней инфузии.

Циклы могут продолжаться больше 21-го дня, если введение атезолизумаба отсрочивают. Во время отсрочки дозы атезолизумаба субъекты должны возвращаться в центр для плановых посещений безопасности раз в три недели после последней дозы атезолизумаба. Дополнительно, исследовательский центр должен организовывать внеплановые еженедельные посещения (или чаще, если нужно с клинической точки зрения), чтобы контролировать безопасность и пригодность субъекта для повторного лечения с помощью исследуемого лечения. Другие внеплановые посещения разрешены при необходимости (см. Раздел 5.5 для более подробной информации).

Оценочные визуализации (КТ, МРТ, томограммы костей) должны проводиться через интервалы, определенные в протоколе, на основе первой дозы исследуемого лечения (определяется как Неделя 1, День 1 [N1D1]); во все последующие моменты времени для этих оценок будет применяться одна и та же номенклатура, которая не будет изменена в результате модификаций или отмен введения лечения.

Если не указано иное, при отсутствии побочных эффектов все запланированные посещения будут происходить в пределах периодов времени для указанного в протоколе графика посещений. Если у субъекта наблюдаются побочные эффекты, исследуемое лечение может быть изменено или отсрочено, как описано в Разделе 6.5. Если субъект не может пройти оценивание в рамках исследования в течение определенного периода времени по причине, находящегося вне его контроля (например, закрытие центра, личная неотложная ситуация, плохая погода, отпуск), оценивание следует проводить как можно ближе к требуемому согласно графику. Лабораторные наборы для биохимического анализа сыворотки, гематологии и анализа мочи определены в Разделе 5.6.5.

Таблица А-1. График оценок для стадии повышения дозы:
Стандартный график дозирования:

Оценивание:	До регистрации	После регистрации									
	Скрининг ^a (До первой дозы)	Цикл 1 (± 3 дня)			Цикл 2 (+ 3 дня)			Циклы 3-8 (± 3 дня)	Циклы 9 и больше (± 5 дней)	30-дневное последующее наблюдение после лечения (+14 дней)	Продленное последующее наблюдение
		День 1	День 10	День 21	День 1	День 10	День 21				
Информированное согласие (Раздел 5.1)	X ^b										
Демографические данные, клинический и раковый анамнез (Раздел 5.6.1)	5 28 дней										
Клиническое обследование ^c +масса (Раздел 5.6.2)	< 28 дней	X до введения дозы	X	X	X ^d			День 1 каждого цикла или раз в три недели после последней дозы атезолизумаба (если отсрочены инфузии).		X	
Общее состояние по ВКОГ (Раздел 5.6.2, (+ общее	5 28 дней (+ общее	X	X	X	X ^d			День 1 каждого цикла или раз в три		X	
Приложение Е)	состояние по шкале Карновского для субъектов с ПКК)							недели после последней дозы атезолизумаба (если отсрочены инфузии).			
Показатели жизненно важных функций (Раздел 5.6.3)	5 28 дней	X ^e	X	X	X ^e			День 1 каждого цикла или раз в три недели после последней дозы атезолизумаба (если отсрочены инфузии).		X	
ЭКГ ^f в 12 отведениях (Раздел 5.6.4) ^g	5 14 дней	X ^g до введения дозы		X	d	X		День 1 каждого 4-го цикла, начиная с ЦЗД1 (т. е. ЦЗД1, ЦЗД1 и т. д.) или каждые 12 недель после последней дозы атезолизумаба (если инфузии отсрочены).		X	
Гематология и биохимия в центральной лаборатории (Раздел 5.6.5)	14 дней	X ^h до введения дозы	X	X	X ^{h,1} до введения дозы			День 1 каждого цикла или раз в три недели после последней дозы атезолизумаба (если		X	
								инфузии отсрочены).			

Таблица А-1. График оценок для стадии повышения дозы:
Стандартный график дозирования:

Оценивание:	До регистрации	После регистрации									
	Скрининг ^a (До первой дозы)	Цикл 1 (± 3 дня)			Цикл 2 (+ 3 дня)			Циклы 3-8 (± 3 дня)	Циклы 9 и больше (± 5 дней)	30-дневное последующее наблюдение после лечения (+14 дней)	Продленное последующее наблюдение
		День 1	День 10	День 21	День 1	День 10	День 21				
Скрининг на гепатит, в центральной лаборатории (Раздел 5.6.5)	X										
ПВ/МНК и ЧТВ ^b в центральной лаборатории (Раздел 5.6.5)	< 14 дней	X ^g до введения дозы		X	d			День 1 каждого 3-го цикла, начиная с ЦЗД1 (то есть ЦЗД1, ЦЗД1 и т. д.) или раз в девять недель после последней дозы атезолизумаба (если инфузии отсрочены).		X	
Общий анализ мочи в местной лаборатории (Раздел 5.6.5)	14 дней	X ^{h,1} до введения дозы		X	X ^h до дозы			День 1 каждого цикла или раз в три недели после последней дозы атезолизумаба (если		X	

								отсрочены инфузии).		
Биохимический анализ мочи включая ОБКМ в центральной лаборатории (Раздел 5.6.5)	14 дней	X ^o до введения дозы		X	Xd			День 1 раз через цикл, начиная с ЦЗД1 (т. е. ЦЗД1, Ц5Д1 и т. д.) или раз в шесть недель после последней дозы атезолизумаба (если инфузии отсрочены)	X	
Тест на беременность в местной лаборатории (Раздел 5.6.5)	< 7 дней сыворотка	X ^o до введения дозы (сыворотка)			(сыворотка или моча)			День 1 каждого цикла или раз в три недели после последней дозы атезолизумаба (если отсрочены инфузии). (сыворотка или моча)	X	
Проверка функции щитовидной железы в центральной лаборатории (Раздел 5.6.5)	14 дней	X ^o до введения дозы		X	Xd			День 1 каждого 3-го цикла, начиная с ЦЗД1 (то есть ЦЗД1, Ц6Д1 и т. д.) или раз в девять недель после последней дозы атезолизумаба (если инфузии отсрочены)	X	
Архивная опухолевая ткань образец ¹ (Раздел 5.6.7)	X									

Таблица А-1: График оценок для стадии повышения дозы:
Стандартный график дозирования:

До регистрации		После регистрации									
Оценивание:	Скрининг* (До первой дозы)	Цикл 1 (± 3 дня)			Цикл 2 (+ 3 дня)			Циклы 3-8 (± 3 дня)	Циклы 9 и больше (± 5 дней)	30-дневное последующее наблюдение после лечения (+14 дней)	Продленное последующее наблюдение
		День 1	День 10	День 21	День 1	День 10	День 21				
Оценивание опухоли: КТ/МРТ Грудная, брюшная, тазовая области (Раздел 5.6.8)	5_ 28 дней	КТ грудной, брюшной, тазовой областей или КТ грудной клетки с МРТ брюшной и тазовой областей будут выполняться для всех субъектов при скрининге и раз в 6 недель (± 5 дней) после первой дозы (в Н7Д1, Н13Д1 и т. п.). По завершении 12 месяцев исследования эти оценивания будут проводиться каждые 12 недель (± 7 дней). Чтобы обеспечить сопоставимость изображений, те же методы визуализации и протоколы получения, которые используются при скрининге, должны использоваться для последующих оценок опухолей. КТ/МРТ нужно проводить согласно графику, определенному протоколом, независимо от того, сокращается ли лечение, прерывается, задерживается или прекращается, и опухолевое оценивание является независимым от графика введения атезолизумаба. Визуализация опухоли будет продолжаться до рентгенологического подтверждения прогрессирования заболевания в соответствии с КООСО 1.1, как определено исследователем. Для субъектов, которые прекращают исследуемое лечение до рентгенологического подтверждения прогрессирования заболевания в соответствии с КООСО 1.1, если это возможно, следует продолжать регулярно проводить запланированные оценивания визуализацией до рентгенологического подтверждения прогрессирования по КООСО 1.1 или начала очередной противоопухолевой терапии. ЧО или ПО согласно КООСО 1.1 в определенный момент времени должны быть подтверждены повторными оценками > 4 недели после того, как критерии ответа впервые были достигнуты.									
		Для субъектов с ПЗ по КООСО 1.1, которые продолжают лечение в рамках исследования, должны быть подтверждены результаты измерения опухоли через > 4 недели после того, как были достигнуты первоначальные критерии ПЗ. Для субъектов, которые продолжают лечение после подтверждающих сканов опухоли, будут продолжаться регулярно запланированные визуализации.									
Оценивание опухоли: МРТ/КТ Мозг (Раздел 5.6.8)	< 28 дней	МРТ (или КТ) головного мозга будет проводиться при скрининге для всех субъектов с ПКК, и для субъектов с УК, которые имеют анамнез или клинические симптомы метастазирования в мозг. После первой дозы, МРТ (или КТ) сканирование головного мозга требуется только для субъектов с документированным, уже проходившими лечение метастазами в мозге. Оценивания будут выполняться каждые 12 недель (7 дней) после первой дозы (в Н13Д1, Н2БД1 и т. д.). График данных оценок не зависит от графика приема атезолизумаба. Чтобы обеспечить сопоставимость изображений, те же методы визуализации и протоколы получения, которые используются при скрининге, должны использоваться для последующих оценок опухолей. (Примечание: для того чтобы соответствовать критериям участия в исследовании, метастазирование в мозг должно было подвергаться лечению и быть стабильным по меньшей мере за 4 недели до первой дозы исследуемого лечения. Субъекты без задокументированных метастазов в мозге во время скринингового оценивания не обязаны проходить визуализацию головного мозга после старта исследуемого лечения, если только не по клиническим показаниям). КТ/МРТ нужно проводить согласно графику, определенному протоколом, независимо от того, сокращается ли лечение, прерывается, задерживается или прекращается, и опухолевое оценивание является независимым от графика введения атезолизумаба. Визуализация опухоли будет продолжаться до рентгенологического подтверждения прогрессирования заболевания в соответствии с КООСО 1.1, как определено исследователем. Для субъектов, которые прекращают исследуемое лечение до рентгенологического подтверждения прогрессирования заболевания в соответствии с КООСО 1.1, если это возможно, следует продолжать регулярно проводить запланированные оценивания визуализацией до рентгенологического подтверждения									

		прогрессирования по КОСОС 1.1 или начала очередной противоопухолевой терапии.
Сканирование костей (Раздел 5.6.8)	< 28 дней	Сканирование костей с технецием (TbS) будет проводиться при скрининге для субъектов, которые имеют анамнез или клинические симптомы (например, боль в костях) метастазов в костной ткани. После начала исследуемого лечения сканирование костей требуется только для субъектов с задокументированными поражениями костей или если это клинически отмечено признаками и симптомами, указывающими на новые метастазы в костях. Оценки после первой дозы будут проводиться согласно обычной клинической практике (примерно каждые 12 недель в течение первых 12 месяцев и каждые 24 недели после этого). График данных оценок не зависит от графика приема атезолизумаба. Сканирование костей должно использоваться для ориентирования подтверждающей визуализации с помощью КТ/MRT, если это необходимо (эти результаты КТ/MRT будут использоваться для оценивания КОСОС v1.1), и результаты сканирования костей отдельно не должны использоваться для определения прогрессирования в этом исследовании. Оценивания сканов костей закончатся в день последнего КТ/MRT сканирования. Если график сканирования костей не совпадает с последним КТ/MRT сканированием, после того как было выполнено последнее КТ/MRT сканирование не требуется дополнительное сканирование костей.

Таблица A-1: График оценок для стадии повышения дозы:
Стандартный график дозирования:

	До регистрации	После регистрации									
Оценивание:	Скрининг* (До первой дозы)	Цикл 1 (± 3 дня)			Цикл 2 (+ 3 дня)			Циклы 3-8 (± 3 дня)	Циклы 9 и больше (± 5 дней)	30-дневное последующее наблюдение после лечения (+14 дней)	Продленное последующее наблюдение
		День 1	День 10	День 21	День 1	День 10	День 21				
Образцы крови для ФК' (Раздел 5.6.6.1)		ЦД1 (до лечения, примерно через 5 минут после инфузии атезолизумаба и через 2 часа, 4 часа и 6-8 часов после введения кабозантиниба) и до введения дозы в ЦД10, ЦД11, и ЦД1.									
Образец крови- фармакогенетический (Раздел 5.6.7)	до введения дозы	X							1		
Образец крови - профилирование иммунных клеток с помощью FACS (Раздел 5.6.7)		До введения дозы в ЦД1, ЦД10, и ЦД1 (может выполняться в выбранных центрах)									
Образец крови - биомаркеры сыворотки/плазмы (Раздел 5.6.7)		До введения дозы в ЦД1, ЦД10, ЦД1 и ЦД1. Необязательный образец может быть получен при первых признаках прогрессирования в зависимости от исследователя.									
Образец крови -		До введения дозы в ЦД1, ЦД10, ЦД1 и ЦД1.									
клеточная и/или плазменная фармакогеномика (Раздел 5.6.7)		Необязательный образец может быть получен при первых признаках прогрессирования в зависимости от исследователя.									
Сопутствующее лечение (Раздел 7)		Документируйте сопутствующие лекарственные препараты, принятые за 28 дней до первой дозы исследуемого лечения, до 30 дней после даты принятия решения о прекращении исследуемого лечения.									
Побочные эффекты (Разделы 8.1, 8.2 и 8.3.1)		Документируйте новые или ухудшающиеся ПЗ с информированного согласия в течение 30 дней (90 дней для ПЭОИ) после даты решения об окончательном прекращении исследуемого лечения. ПЗ информация будет собираться во время посещений исследования, а также может быть получена в любое время по телефону или посредством спонтанного сообщения субъектом. На дату первой дозы исследуемого лечения, ПЗ будут документироваться до и после введения дозы. Некоторые ПЗ и все СПЗ, которые продолжаются 30 дней после даты принятия решения о постоянном прекращении лечение в рамках исследования, должны лечиться до выздоровления или определения исследователем того, что осложнение является стабильным или необратимым (смотрите Раздел 8.4).									

Таблица A-1: График оценок для стадии повышения дозы:
Стандартный график дозирования:

	До регистрации	После регистрации									
Оценивание:	Скрининг* (До первой дозы)	Цикл 1 (± 3 дня)			Цикл 2 (+ 3 дня)			Циклы 3-8 (± 3 дня)	Циклы 9 и больше (± 5 дней)	30-дневное последующее наблюдение после лечения (+14 дней)	Продленное последующее наблюдение
		День 1	День 10	День 21	День 1	День 10	День 21				
Введение дозы атезолизумаба' (Раздел 6.2)		X			X			Атезолизумаб будет вводиться путем в/в инфузии в клинике раз в 3 недели (-2 дня) в День 1 каждого цикла до тех пор, пока лечение в			
Введение дозы кабозантиниба (Раздел 6.2)								Кабозантиниб будет вводиться в клинике в ЦД1, а затем будет приниматься один раз в сутки дома, пока лечение в рамках исследования не будет прекращено			

Ежедневник ежесуточного введения дозы кабозантиниба (Раздел 5.6.8.3)		Количество принимаемого кабозантиниба следует записывать ежедневно с Ц1Д1 по Ц1Д21.								
Учет отпускаемого/возвращаемого кабозантиниба и соблюдения приема (Раздел 6.3)		Кабозантиниб следует назначать субъектам раз в 3 недели.								
Дополнительное противораковое лечение и статус выживания (Разделы 5.3 и 5.6.10)								(± 7 дней) после 30-го дня		Каждые 12 недель контрольное посещение для наблюдения после лечения до смерти

^a Результаты скрининговых оценок должны быть рассмотрены до первой дозы исследуемого лечения, чтобы подтвердить, что субъект соответствует критериям пригодности.

^b Информированное согласие может быть получено больше чем за 28 дней до первой дозы исследуемого лечения, но должно быть предоставлено до того, как будут выполнены какие-либо специфические для исследования процедуры; однако, оценивания, выполняемые в рамках обычной помощи до информированного согласия, могут использоваться в качестве скрининговых оценок, если это разрешено правилами КИЭ/ЕС центра.

^c Симптомориентированное клиническое обследование будет проводиться в Ц1Д1 до первой дозы исследуемого лечения и при последующих посещениях для оценки безопасности.

^d Оценивания, запланированные в Ц2Д1, не должны выполняться, если такое же оценивание было выполнено в течение 3-х дней в конце Цикла 1.

^e Показатели жизненно важных функций должны оцениваться в пределах 60 мин до начала инфузии атезолизумаба, а дополнительное оценивание показателей жизненно важных функций должно проводиться во время и после инфузии по клиническим показаниям.

^f Дополнительные ЭКГ должны выполняться по клиническим показаниям.

^g Это оценивание предназначено для подтверждения пригодности для лечения после скрининга и до первой дозы в Ц1Д1. Если это оценивание было выполнено во время скрининга в пределах 14 дней (7 дней для теста на беременность) до Ц1Д1, это оценивание не должно проводиться в Ц1Д1, если только клиническое состояние субъекта не изменилось (например, появление новых симптомов, указывающих на клиническое ухудшение). Если оценивание проводится в Ц1Д1, результаты должны быть доступны и проверены исследователем до начала любого лечения.

^h Образцы для биохимического анализа сыворотки, гематологии и анализа мочи должны быть собраны и результаты должны быть рассмотрены в пределах 72 ч до любого введения атезолизумаба во время исследования.

ⁱ Могут быть получены и использованы местные лабораторные исследования для этих панелей, если результаты требуются исследователю в короткие сроки (см. Раздел 5.6.5 и Лабораторное руководство для получения более подробной информации о лабораторных исследованиях).

^j При скрининге будут анализироваться поверхностный антиген гепатита В и антитело гепатита С (при рефлексорном тестировании РНК вируса гепатита С, если тест на антитела положительный).

^k Опухолевая ткань (архивная) будет получена до первой дозы, когда это возможно. Парафиновые опухолевые блоки с фиксацией формалином (FFPE) являются предпочтительными, но в тех случаях, когда это невозможно, следует получить 12 неокрашенных свежесрезанных препаратов FFPE. Смотрите Лабораторное руководство переходной медицины для конкретных инструкций.

^l После Ц1Д1 образцы для ФК следует собирать примерно через 8 или больше часов после введения предыдущей дозы кабозантиниба, а если кабозантиниб будет вводиться в эти сутки, то образцы для ФК следует собирать до введения кабозантиниба. Исследователь спросит у субъекта о дате и времени самой последней предыдущей дозы кабозантиниба, и эта информация будет записана на соответствующей странице ИРК.

^m Дозы атезолизумаба не следует вводить с интервалом меньше чем 19 дней.

Таблица А-2. График оценок для стадии повышения дозы:
Вводный график дозирования кабозантиниба:

Оценивание:	До регистрации	После регистрации									
	Скрининг ^a (До первой Дозы)	Цикл 1 (± 3 дня)			Цикл 2 (± 3 дня)			Циклы 3–8 (± 3 дня)	Циклы 9 и больше (± 5 дней)	30-дневное последующее наблюдение после лечения (+14 дней)	Продленное последующее наблюдение
		День 1	День 10	День 21	День 1	День 10	День 21				
Информированное согласие (Раздел 5.1)	«b										
Демографические данные, клинический и раковый анамнез (Раздел 5.6.1)	28 дней										
Клиническое обследование ^e +масса (Раздел 5.6.2)	28 дней	X до введения дозы			X	X	X	День 1 каждого цикла ^d или раз в три недели после последней дозы атезолизумаба (если отсрочены инфузии).		X	
Общее состояние по ВКОГ (Раздел 5.6.2, Приложение Е)	28 дней (+ общее состояние по шкале Карновского для субъектов с ПКК)	X			X	X	X	День 1 каждого цикла ^d или раз в три недели после последней дозы атезолизумаба (если отсрочены инфузии).		X	
Показатели жизненно важных функций (Раздел 5.6.3)	28 дней	X ^e			X ^e	X	X	День 1 каждого цикла или раз в три недели после последней дозы атезолизумаба (если отсрочены инфузии).		X	
ЭКГ в 12 отведениях (Раздел 5.6.4) ^f	14 14 дней	X ^g			X		X	День 1 каждого 4-го цикла, начиная с Ц4Д1 (т. е. Ц4Д1, Ц8Д1 и т. д.) или каждые 12 недель после последней дозы атезолизумаба (если инфузии отсрочены)		X	
Гематология и биохимия в центральной лаборатории (Раздел 5.6.5)	< 14 дней	h x до введения дозы			h, i до введения дозы	X	X	День 1 каждого цикла или раз в три недели после последней дозы атезолизумаба (если инфузии отсрочены). ^{h, i}		X	

Таблица А-2: График оценок для стадии повышения дозы:
Вводный график дозирования кабозантиниба

	До регистрации	После регистрации									
Оценивание:	Скрининг ^a (до первой дозы)	Цикл 1 (± 3 дня)			Цикл 2 (+ 3 дня)			Циклы 3-8 (± 3 дня)	Циклы 9 и больше (± 5 дней)	30-дневное последующее наблюдение (+14 дней)	Пролонгированное последующее наблюдение
		День 1	День 10	День 21	День 1	День 10	День 21				
Скрининг на гепатит, в центральной лаборатории (Раздел 5.6.5)	X										
ПВ/МНК и PI-T в центральной лаборатории (Раздел 5.6.5)	14 дней	X ^a до введения дозы			X		X	День 1 каждого 3-го цикла, начиная с Ц4Д1 (то есть Ц4Д1, Ц7Д1 и т. д.) или раз в девять недель после последней дозы атезолизумаба	X		
								(если инфузии отсрочены)			
Общий анализ мочи в местной лаборатории (Раздел 5.6.5)	14 дней	X ¹ до введения дозы			X ¹ до введения дозы		X	День 1 каждого цикла или раз в три недели после последней дозы атезолизумаба (если инфузии отсрочены) ¹	X		
Биохимический анализ мочи включая ОБКМ в центральной лаборатории (Раздел 5.6.5)	14 дней	X ^a до введения дозы			X		X	День 1 раз через цикл, начиная с Ц4Д1 (т. е. Ц4Д1, Ц6Д1 и т. д.) или раз в шесть недель после последней дозы атезолизумаба (если инфузии отсрочены)	X		
Тест на беременность в местной лаборатории (Раздел 5.6.5)	< 7 дней сыворотка	X ^a до введения дозы (сыворотка)			(сыворотка или моча)			День 1 каждого цикла или раз в три недели после последней дозы	X		

								атезолизумаба (если отсрочены инфузии). (сыворотка или моча)		
Проверка функции щитовидной железы в центральной лаборатории (Раздел 5.6.5)	14 дней	X * до введения дозы				X	X	День 1 каждого 3-го цикла, начиная с Ц4Д1 (то есть Ц4Д1, Ц7Д1 и т. д.) или раз в девять недель после последней дозы атезолизумаба (если инфузии отсрочены)	X	
Образец ^k архивной опухолевой ткани (Раздел 5.6.7)	X									

Таблица А-2: График оценок для стадии повышения дозы:

Вводный график дозирования кабозантинита

	До регистрации	После регистрации									
Оценивание:	Скрининг ^a (До первой дозы)	Цикл 1 (± 3 дня)			Цикл 2 (+ 3 дня)			Циклы 3–8 (± 3 дня)	Циклы 9 и больше (± 5 дней)	30-дневное последующее наблюдение после лечения (+14 дней)	Пролпненное после-дующее наблюдение
		День 1	День 10	День 21	День 1	День 10	День 21				
Оценивание опухоли: КТ/МРТ Грудная, брюшная, тазовая области (Раздел 5.6.8)	28 дней	КТ грудной, брюшной, тазовой областей или КТ грудной клетки с МРТ брюшной и тазовой областей будут выполняться для всех субъектов при скрининге и раз в 6 недель (± 5 дней) после первой дозы (в Н7Д1, Н13Д1 и т. п.). По завершении 12 месяцев исследования эти оценивания будут проводиться каждые 12 недель (± 7 дней). Чтобы обеспечить сопоставимость изображения, те же методы визуализации и протоколы получения, которые используются при скрининге, должны использоваться для последующих оценок опухолей. КТ/МРТ нужно проводить согласно графику, определенному протоколом, независимо от того, сокращается ли лечение, прерывается, задерживается или прекращается, и опухолевое оценивание является независимым от графика введения атезолизумаба. Визуализация опухоли будет продолжаться до рентгенологического подтверждения прогрессирования заболевания в соответствии с КООСО 1.1, как определено исследователем. Для субъектов, которые прекращают исследуемое лечение до рентгенологического подтверждения прогрессирования заболевания в соответствии с КООСО 1.1, если это возможно, следует продолжать регулярно проводить запланированные оценивания визуализацией до рентгенологического подтверждения прогрессирования по КООСО 1.1 или начала очередной противоопухолевой терапии.									

		ЧО или ПО согласно КООСО 1.1 в определенный момент времени должны быть подтверждены повторными оценками > 4 недели после того, как критерии ответа впервые были достигнуты. Для субъектов с ПЗ по КООСО 1.1, которые продолжают лечение в рамках исследования, должны быть подтверждены результаты измерения опухоли через > 4 недели после того, как были достигнуты первоначальные критерии ПЗ. Для субъектов, которые продолжают лечение после подтверждающих сканов опухоли, будут продолжаться регулярно запланированные визуализации.
Оценивание опухоли: МРТ/КТ Мозг (Раздел 5.6.8)	28 дней	МРТ (или КТ) головного мозга будет проводиться при скрининге для всех субъектов с ПКК, и для субъектов с УК, которые имеют анамнез или клинические симптомы метастазирования в мозг. После первой дозы, МРТ (или КТ) сканирование головного мозга требуется только для субъектов с документированным, уже проходившими лечение метастазами в мозге. Оценивания будут выполняться раз в 12 недель ($\pm$ 7 дней) после первой дозы (в H13D1, H26D1 и т. д.). График таких оценок не зависит от графика приема атезолизумаба. Чтобы обеспечить сопоставимость изображения, те же методы визуализации и протоколы получения, которые используются при скрининге, должны использоваться для последующих оценок опухолей. (Примечание: для того чтобы соответствовать критериям участия в исследовании, метастазирование в мозг должно было подвергаться лечению и быть стабильным по меньшей мере за 4 недели до первой дозы исследуемого лечения. Субъекты без задокументированных метастазов в мозге во время скринингового оценивания не обязаны проходить визуализацию головного мозга после старта исследуемого лечения, если только не по клиническим показаниям). КТ/МРТ нужно проводить согласно графику, определенному протоколом, независимо от того, сокращается ли лечение, прерывается, задерживается или прекращается, и опухолевое оценивание является независимым от графика введения атезолизумаба. Визуализация опухоли будет продолжаться до рентгенологического подтверждения прогрессирования заболевания в соответствии с КООСО 1.1, как определено исследователем. Для субъектов, которые
		прекращают исследуемое лечение до рентгенологического подтверждения прогрессирования заболевания в соответствии с КООСО 1.1, если это возможно, следует продолжать регулярно проводить запланированные оценивания визуализацией до рентгенологического подтверждения прогрессирования по КООСО 1.1 или начала очередной противоопухолевой терапии.
Сканирование костей (Раздел 5.6.8)	< 28 дней	Сканирование костей с технецием (TBS) будет проводиться при скрининге для субъектов, которые имеют анамнез или клинические симптомы (например, боль в костях) метастазов в костной ткани. После начала исследуемого лечения сканирование костей требуется только для субъектов с задокументированными поражениями костей или если это клинически отмечено признаками и симптомами, указывающими на новые метастазы в костях. Оценивания после первой дозы будут проводиться согласно обычной клинической практике (примерно каждые 12 недель в течение первых 12 месяцев и каждые 24 недели после этого). График таких оценок не зависит от графика приема атезолизумаба. Сканирование костей должно использоваться для ориентирования подтверждающей визуализации с помощью КТ/МРТ, если это необходимо (эти результаты КТ/МРТ будут использоваться для оценивания КООСО v1.1), и результаты сканирования костей отдельно не должны использоваться для определения прогрессирования в этом исследовании. Оценивания сканов костей закончатся в день последнего КТ/МРТ сканирования. Если график сканирования костей не совпадает с последним КТ/МРТ сканированием, после того как было выполнено последнее КТ/МРТ сканирование не требуется дополнительное сканирование костей.

Таблица А-2: График оценок для стадии повышения дозы:
Вводный график дозирования кабозантиниба

Оценивание:	До регистрации	После регистрации									
		Цикл 1 ($\pm$ 3 дня)			Цикл 2 (+ 3 дня)			Циклы 3-8 ($\pm$ 3 дня)	Циклы 9 и больше ($\pm$ 5 дней)	30-дневное последующее наблюдение (+14 дней)	Продленное последующее наблюдение
		День 1	День 10	День 21	День 1	День 10	День 21				
Образцы крови для ФК* (Раздел 5.6.6.1)		Ц1D1 (до лечения, и через 2 часа, 4 часа и 6-8 часов после введения кабозантиниба) и до введения дозы в Ц2D1, Ц2D10, и Ц3D1.									
Образец крови- фармакогенетический (Раздел 5.6.7)		X до введения дозы									
Образец крови - профилирование иммунных клеток с помощью FACS (Раздел 5.6.7)		До введения дозы в Ц1D1, Ц2D1, и Ц2D10 (может выполняться в выбранных центрах)									
Образец крови биомаркеры сыворотки/плазмы (Раздел 5.6.7)		До введения дозы в Ц1D1, Ц2D1, Ц2D10 и Ц3D1 Необязательный образец может быть получен при первых признаках прогрессирования в зависимости от исследователя.									
Образец крови клеточная и/или плазменная		До введения дозы в Ц1D1, Ц2D1, Ц2D10 и Ц3D1 Необязательный образец может быть получен при первых признаках прогрессирования в зависимости от исследователя.									

фармакогеномика (Раздел 5.6.7)		
Сопутствующее лечение (Раздел 7)	Документируйте сопутствующие лекарственные препараты, принятые за 28 дней до первой дозы исследуемого лечения, до 30 дней после даты принятия решения о прекращении исследуемого лечения.	
Побочные эффекты (Разделы 8.1, 8.2 и 8.3.1)	Документируйте новые или ухудшающиеся ПЭ с информированного согласия в течение 30 дней (90 дней для ПЭОИ) после даты решения об окончательном прекращении исследуемого лечения. ПЭ информация будет собираться во время посещений исследования, а также может быть получена в любое время по телефону или посредством спонтанного сообщения субъектом. На дату первой дозы исследуемого лечения, ПЭ будут документироваться до и после введения дозы. Некоторые ПЭ и все СПЭ, которые продолжаются 30 дней после даты принятия решения о постоянном прекращении лечения в рамках исследования, должны лечиться до выздоровления или определения исследователем того, что осложнение является стабильным или необратимым (смотрите Раздел 8.4).	

Таблица А-2: График оценок для стадии повышения дозы:

Вводный график дозирования кабозантиниба:

Оценивание:	До регистрации	После регистрации									
		Цикл 1 (± 3 дня)			Цикл 2 (+ 3 дня)			Циклы 3-8 (± 3 дня)	Циклы 9 и больше (± 5 дней)	30-дневное последующее наблюдение после лечения (+14 дней)	Продленное после-дующее наблюдение
		День 1	День 10	День 21	День 1	День 10	День 21				
(Раздел 6.2)			Введение дозы атезолизумаба "Атезолизумаб"		X			будет вводиться в виде в/в инфузии в клинике раз в 3 недели (~2 дня) в День 1 каждого цикла до прекращения исследуемого лечения.			
Введение дозы кабозантиниба (Раздел 6.2)		Кабозантиниб будет вводиться в клинике в Ц1Д1, а затем будет приниматься один раз в сутки дома, пока лечение в рамках исследования									
Ежедневник ежесуточного введения дозы кабозантиниба (Раздел 5.6.8.3)		не будет прекращено									
Учет отпускаемого/возращаемого кабозантиниба и соблюдения приема (Раздел 6.3)		Кабозантиниб следует назначать субъектам раз в 3 недели.									
Дополнительное противораковое лечение и статус выживания (Разделы 5.3 и 5.6.10)								(+ 7 дней) после 30-го дня			Каждые 12 недель контрольное посещение для наблюдения после лечения до смерти

^a Результаты скрининговых оценок должны быть рассмотрены до первой дозы исследуемого лечения, чтобы подтвердить, что субъект соответствует критериям пригодности.

^b Информированное согласие может быть получено больше чем за 28 дней до первой дозы исследуемого лечения, но должно быть предоставлено до того, как будут выполнены какие-либо специфические для исследования процедуры; однако оценивания, выполняемые в рамках обычной помощи до информированного согласия, могут использоваться в качестве скрининговых оценок, если это разрешено правилами КИЭ/КЭ центра.

Симптомориентированное клиническое обследование будет проводиться в Ц1Д1 до первой дозы

исследуемого лечения и при последующих посещениях для оценки безопасности. Оценивания, запланированные в Ц1Д1, не должны выполняться, если такое же оценивание было выполнено в пределах 3-х дней в конце Цикла 2.

^e Показатели жизненно важных функций должны оцениваться в пределах 60 мин до начала инфузии атезолизумаба, а дополнительное оценивание показателей жизненно важных функций должно проводиться во время и после инфузии по клиническим показаниям.

^f Дополнительные ЭКГ должны выполняться по клиническим показаниям.

^g Это оценивание предназначено для подтверждения пригодности для лечения после скрининга и до первой дозы в Ц1Д1. Если это оценивание было выполнено во время скрининга в пределах 14 дней (7 дней для теста на беременность) до Ц1Д1, это оценивание не должно проводиться в Ц1Д1, если только клиническое состояние субъекта не изменилось (например, появление новых симптомов, указывающих на клиническое ухудшение). Если оценивание проводится в Ц1Д1, результаты должны быть доступны и проверены исследователем до начала любого лечения.

^h Могут быть получены и использованы местные лабораторные исследования для этих панелей, если результаты требуются исследователю в короткие сроки (см. Раздел 5.6.5 и Лабораторное руководство для получения более подробной информации о лабораторных исследованиях).

Образцы для биохимического анализа сыворотки, гематологии и анализа мочи должны быть собраны и результаты должны быть рассмотрены в пределах 72 ч до любой инфузии атезолизумаба в течение исследования.

При скрининге будут анализироваться поверхностный антиген гепатита В и антитело гепатита С (при рефлексорном тестировании РНК вируса гепатита С, если тест на антитела положительный).

^k Опухолевая ткань (архивная) будет получена до первой дозы, когда это возможно. Парафиновые опухолевые блоки с фиксацией формалином (FFPE) являются предпочтительными, но в тех случаях, когда это невозможно, следует получить 12 неокрашенных свежесрезанных препаратов FFPE. Смотрите Лабораторное руководство переходной медицины для конкретных инструкций.

^l После Ц1Д1 образцы для ФК следует собирать примерно через 8 или больше часов после введения предыдущей дозы кабозантиниба, а если кабозантиниб будет вводиться в эти сутки, то образцы для ФК следует собирать до введения кабозантиниба. Исследователь спросит у субъекта о дате и времени самой последней предыдущей дозы кабозантиниба, и эта информация будет записана на соответствующей странице ИРК.

^m Дозы атезолизумаба не следует вводить с интервалом меньше чем 19 дней.

Приложение В: График оценок для стадии расширения

График необходимых оценок для стадии расширения представлен в данном Приложении в таблице ниже. Поскольку моменты времени сбора образцов для ФК и биомаркеров немного различаются для стандартного графика дозирования и вводного графика дозирования кабозантиниба, повторяющиеся строки для этих оценок представлены в таблице; строки вводного графика дозирования кабозантиниба представлены в сером цвете для ясности.

Большинство оценок и процедур исследования (включая введение согласно лечению) будут проводиться циклично. Цикл 1 День 1 (C1D1) определяется как дата первой дозы любого исследуемого лечения. Циклы могут продолжаться больше 21-го дня, если введение атезолизумаба отсрочивают. Цикл в целом, как правило, представляет собой 21-дневный период, начинающийся с даты инфузии атезолизумаба и заканчивающийся за день до следующей инфузии атезолизумаба. Однако, если лечение атезолизумабом прекращают, но разрешено продолжать лечение кабозантинибом с уведомлением спонсора, каждый последующий 21-дневный период, начинающийся с даты решения о прекращении атезолизумаба, будет определяться как цикл. Если решение о прекращении атезолизумаба принимается меньше чем через 21 день после последней инфузии, то следующий цикл начнется на 22-й день после последней инфузии.

Во время отсрочки дозы атезолизумаба субъекты должны возвращаться в центр для плановых посещений безопасности раз в три недели после последней дозы атезолизумаба. Дополнительно исследовательский центр должен организовывать внеплановые еженедельные посещения (или чаще, если нужно с клинической точки зрения), чтобы контролировать безопасность и пригодность субъекта для повторного лечения с помощью исследуемого лечения. Другие внеплановые посещения разрешены при необходимости (см. Раздел 5.5 для более подробной информации).

Оценочные визуализации (КТ, МРТ, томограммы костей) должны проводиться через интервалы, определенные в протоколе, на основе первой дозы исследуемого лечения (определяется как Неделя 1, День 1 [N1D1]); во все последующие моменты времени для этих оценок будет применяться одна и та же номенклатура, которая не будет изменена в результате модификаций или отмен введения лечения.

Если не указано иное, при отсутствии побочных эффектов все запланированные посещения будут происходить в пределах периодов времени для указанного в протоколе графика посещений. Если у субъекта наблюдаются побочные эффекты, исследуемое лечение может быть изменено или отсрочено, как описано в Разделе 6.5. Если субъект не может пройти оценивание в рамках исследования в течение определенного периода времени по причине, находящегося вне его контроля (например, закрытие центра,

личная неотложная ситуация, плохая погода, отпуск), оценивание следует проводить как можно ближе к требуемому согласно графику. Лабораторные наборы для биохимического анализа сыворотки, гематологии и анализа мочи определены в Разделе 5.6.5.

Приложение В: График оценок для стадии расширения

	До регистрации	После регистрации				
Оценивание:	Скрининг ^a (До первой дозы)	Цикл 1 (± 3 дня)	Циклы с 2 по 8 (± 3 дня)	Циклы 9 и больше (15 дней)	30-дневное последующее наблюдение после лечения (+14 дней)	Продленное последующее наблюдение
Информированное согласие (Раздел 5.1)	x b					
Демографические данные, клинический и	< 28 дней					
раковый анамнез (Раздел 5.6.1)						
Клиническое обследование ^c + масса (Раздел 5.6.2)	28 дней (с ростом)	Ц1Д1 (до введения дозы)	День 1 каждого цикла или раз в три недели после последней дозы атезолизумаба (если инфузии отсрочены)		X	
ВКОГ ^d Общее состояние (Раздел 5.6.2, Приложение Е)	28 дней (+ общее состояние по шкале Карновского для субъектов с ПКК)	Ц1Д1	День 1 каждого цикла или раз в три недели после последней дозы атезолизумаба (если инфузии отсрочены)		X	

Приложение В: График оценок для стадии расширения

	До регистрации	После регистрации				
Оценивание:	Скрининг ^a (До первой дозы)	Цикл 1 (± 3 дня)	Циклы с 2 по 8 (± 3 дня)	Циклы 9 и больше (± 5 дней)	30-дневное последующее наблюдение после лечения (+14 дней)	Продленное последующее наблюдение
Показатели жизненно важных функций (Раздел 5.6.3)	< 28 дней	Ц1Д1 ^d	День 1 каждого цикла или раз в три недели после последней дозы атезолизумаба (если инфузии отсрочены) ^d		X	
ЭКГ в 12 отведениях (Раздел 5.6А) ^e	< 14 дней	Ц1Д1 ^f до введения дозы	День 1 каждого 4-го цикла, начиная с Ц3Д1 (то есть Ц3Д1, Ц7Д1 и т. д.) или раз в 12 недель после последней дозы атезолизумаба (если отсрочены инфузии).		X	
Гематология и Биохимия центральной лаборатории	< 14 дней	Ц1Д1 ^{g,h} до введения дозы	День 1 каждого цикла или раз в три недели после последней дозы атезолизумаба (если инфузии отсрочены) ^{g,h}		X	

(Раздел 5.6.5)					
Только для КРРПЖ: тестостерон (Раздел 5.6.5) и ПСА (Раздел 5.6.8.3)	28 дней (ПСА и тестостерон)		Только ПСА: День 1 каждого 3 ^{го} цикла в течение первых 6 месяцев и День 1 каждого 5 ^{го} цикла после этого		
Скрининг на гепатит, в центральной лаборатории (Раздел 5.6.5)	X				
ПВ/МНК и ЧТВ в центральной лаборатории (Раздел 5.6.5)	< 14 дней	Ц1Д1 ^г до введения дозы	День 1 каждого 3-го цикла, начиная с Ц3Д1 (то есть Ц3Д1, Ц6Д1 и т. д.) или раз в девять недель после последней дозы атезолизумаба (если отсрочены инфузии).	X	
Общий анализ мочи в местной лаборатории (Раздел 5.6.5)	14 дней	Ц1Д1 ^г до введения дозы	День 1 каждого цикла или раз в три недели после последней дозы атезолизумаба (если инфузии отсрочены) ^в	X	
Биохимический анализ мочи включая ОБКМ в центральной лаборатории (Раздел 5.6.5)	14 дней	Ц1Д1 ^г до введения дозы	День 1 через цикл, начиная с Ц3Д1 (то есть Ц3Д1, Ц5Д1 и т. д.) или раз в шесть недель после последней дозы атезолизумаба (если отсрочены инфузии).	X	
Тест на беременность в местной лаборатории (Раздел 5.6.5)	< 7 дней (сыворотка)	Ц1Д1 ^г до введения дозы (сыворотка)	День 1 каждого цикла или раз в три недели после последней дозы атезолизумаба (если инфузии отсрочены) (моча)		
Проверка функции щитовидной железы в центральной лаборатории (Раздел 5.6.5)	в 14 дней	Ц1Д1 ^г до введения дозы	День 1 каждого 3-го цикла, начиная с Ц3Д1 (то есть Ц3Д1, Ц6Д1 и т. д.) или раз в девять недель после последней дозы атезолизумаба (если отсрочены инфузии).	X	

Приложение В: График оценок для стадии расширения

	До регистрации	После регистрации				
Оценивание:	Скрининг ^а (До первой дозы)	Цикл 1 (± 3 дня)	Циклы с 2 по 8 (± 3 дня)	Циклы 9 и больше (± 5 дней)	30-дневное последующее наблюдение после лечения (+14 дней)	Продленное последующее наблюдение
Образец/ ^г архивной опухолевой ткани (Раздел 5.6.7)	X					
Необязательная биопсия опухоли (Раздел 5.6.7)	После первой дозы исследуемого лечения (6 недель или позже), если можно оценить архивную ткань. Если архивные образцы не поддаются оценке, то ткани могут быть собраны до первой дозы исследуемого лечения.					
Оценивание опухоли: КТ/МРТ Грудная, брюшная, тазовая	5 28 дней	КТ грудной, брюшной, тазовой областей или КТ грудной клетки с МРТ брюшной и тазовой областей будут выполняться для всех субъектов при скрининге и раз в 6 недель (± 5 дней) после первой дозы (в Н7Д1, Н13Д1 и т. п.). По завершении 12 месяцев исследования эти оценивания будут проводиться каждые 12 недель (± 7 дней). Чтобы обеспечить сопоставимость изображения, те же методы визуализации и протоколы				

области (Раздел 5.6.8)		получения, которые используются при скрининге, должны использоваться для последующих оценок опухолей. КТ/МРТ нужно проводить согласно графику, определенному протоколом, независимо от того, сокращается ли лечение, прерывается, задерживается или прекращается, и опухолевое оценивание является независимым от графика введения атезолизумаба. Визуализация опухоли будет продолжаться до рентгенологического подтверждения прогрессирования заболевания в соответствии с КООСО 1.1, как определено исследователем. Для субъектов, которые прекращают исследуемое лечение до рентгенологического подтверждения прогрессирования заболевания в соответствии с КООСО 1.1, если это возможно, следует продолжать регулярно проводить запланированные оценивания визуализацией до рентгенологического подтверждения прогрессирования по КООСО 1.1 или начала очередной противоопухолевой терапии. ЧО или ПО согласно КООСО 1.1 в определенный момент времени должны быть подтверждены повторными оценками > 4 недели после того, как критерии ответа впервые были достигнуты. Для субъектов с ПЗ по КООСО 1.1, которые продолжают лечение в рамках исследования, должны быть подтверждены результаты измерения опухоли через > 4 недели после того, как были достигнуты первоначальные критерии ПЗ. Для субъектов, которые продолжают лечение после подтверждающих сканов опухоли, будут продолжаться регулярно запланированные визуализации.
Оценивание опухоли: MRUCT Mosa (Раздел 5.6.8)	5 28 дней	МРТ (или КТ) головного мозга будет проводиться при скрининге для всех субъектов с ПКК и НМРЛ, и для субъектов с УК и КРРПЖ, которые имеют анамнез или клинические симптомы метастазирования в мозг. После первой дозы, МРТ (или КТ) сканирование головного мозга требуется только для
		субъектов с документированным, уже проходившими лечение метастазами в мозге. Оценивания будут выполняться раз в 12 недель ($\pm$ 7 дней) после первой дозы (в Н1ЗД1, Н26Д1 и т. д.). График таких оценок не зависит от графика приема атезолизумаба. Чтобы обеспечить сопоставимость изображения, те же методы визуализации и протоколы получения, которые используются при скрининге, должны использоваться для последующих оценок опухолей. (Примечание: для того чтобы соответствовать критериям участия в исследовании, метастазирование в мозг должно было подвергаться лечению и быть стабильным по меньшей мере за 4 недели до первой дозы исследуемого лечения. Субъекты без задокументированных метастазов в мозге во время скринингового оценивания не обязаны проходить визуализацию головного мозга после старта исследуемого лечения, если только не по клиническим показаниям). КТ/МРТ нужно проводить согласно графику, определенному протоколом, независимо от того, сокращается ли лечение, прерывается, задерживается или прекращается, и опухолевое оценивание является независимым от графика введения атезолизумаба. Визуализация опухоли будет продолжаться до рентгенологического подтверждения прогрессирования заболевания в соответствии с КООСО 1.1, как определено исследователем. Для субъектов, которые прекращают исследуемое лечение до рентгенологического подтверждения прогрессирования заболевания в соответствии с КООСО 1.1, если это возможно, следует продолжать регулярно проводить запланированные оценивания визуализацией до рентгенологического подтверждения прогрессирования по КООСО 1.1 или начала очередной противоопухолевой терапии.

Приложение В: График оценок для стадии расширения

	До регистрации	После регистрации				
Оценивание:	Скрининг ^a (до первой дозы)	Цикл 1 ($\pm$ 3 дня)	Циклы с 2 по 8 ($\pm$ 3 дня)	Циклы 9 и больше ($\pm$ 5 дней)	30-дневное последующее наблюдение после лечения (+14 дней)	Продленное последующее наблюдение
Сканирование костей (Раздел 5.6.8)	28 дней	Сканирование костей с технецием (TBS) будет проводиться при скрининге для всех субъектов с КРРПЖ и для субъектов с ПКК, УК или НМРЛ, которые имеют анамнез или клинические симптомы (например, боль в костях) метастазов в костной ткани. После начала исследуемого лечения сканирование костей требуется только для субъектов с задокументированными поражениями костей или если это клинически отмечено признаками и симптомами, указывающими на новые метастазы в костях. Оценивания после первой дозы будут проводиться согласно обычной клинической практике (примерно каждые 12 недель в течение первых 12 месяцев и каждые 24 недели после этого). Сканирование костей должно использоваться для ориентирования подтверждающей визуализации с помощью КТ/МРТ, если это необходимо (эти				

		результаты КТ/МРТ будут использоваться для оценивания КОССО v1.1), и результаты сканирования костей отдельно не должны использоваться для определения прогрессирования в этом исследовании. Оценивания сканов костей закончатся в день последнего КТ/МРТ сканирования. Если график сканирования костей не совпадает с последним КТ/МРТ сканированием, после того как было выполнено последнее КТ/МРТ сканирование не требуется дополнительное сканирование костей.				
Оценка фармакокинетики и биомаркеров проб крови для стандартного графика дозирования						
ФК образцы крови ^k (Раздел 5.6.6.1)		Ц1Д1 (до лечения, примерно через 5 минут после инфузии атезолизумаба и через 2 часа после введения кабозантиниба) и до введения дозы в Ц2Д1, Ц3Д1.				
Образец крови- Фармакогенетика (Раздел 5.6.7)	до введения дозы	X				
Образец крови – профилирование иммунных клеток с помощью FACS ¹ (Раздел		До введения дозы в Ц1Д1, Ц2Д1. (может выполняться в выбранных центрах)				
5.6.7)						
Образец крови- сывороточные/плазме- нные биомаркеры ¹ (Раздел 5.6.7)		До введения дозы в Ц1Д1, Ц2Д1, и Ц3Д1 Необязательный образец может быть получен при первых признаках прогрессирования в зависимости от исследователя.				
Образец крови – клеточная и/или плазменная фармакогеномика ¹ (Раздел 5.6.7)		До введения дозы в Ц1Д1, Ц2Д1, и Ц3Д1 Необязательный образец может быть получен при первых признаках прогрессирования в зависимости от исследователя.				
Оценка фармакокинетики и биомаркеров проб крови для вводного графика дозирования кабозантиниба						
ФК образцы крови ^k (Раздел 5.6.6.1)		Ц1Д1 (до лечения и через 2 часа после введения дозы кабозантиниба) и до введения дозы в Ц2Д1, Ц3Д1.				
Образец крови- Фармакогенетический (Раздел 5.6.7)	до введения дозы	X				

Приложение В: График оценок для стадии расширения

	До регистрации	После регистрации				
Оценивание:	Скрининг ^a (до первой дозы)	Цикл 1 (± 3 дня)	Циклы с 2 по 8 (± 3 дня)	Циклы 9 и больше (± 5 дней)	30-дневное последующее наблюдение после лечения (+14 дней)	Продленное последующее наблюдение
Образец крови – профилирование иммунных клеток с помощью FACS ¹ (Раздел 5.6.7)		До введения дозы в Ц1Д1, Ц2Д1. (может выполняться в выбранных центрах)				
Образец крови – сывороточные/плазменные биомаркеры ⁴ (Раздел 5.6.7)		До введения дозы в Ц1Д1, Ц2Д1, и Ц3Д1 Необязательный образец может быть получен при первых признаках прогрессирования в зависимости от исследователя.				
Образец крови – клеточная и/или плазменная фармакогеномика ¹ (Раздел 5.6.7)		До введения дозы в Ц1Д1, Ц2Д1, и Ц3Д1 Необязательный образец может быть получен при первых признаках прогрессирования в зависимости от исследователя.				
Сопутствующее лечение (Раздел 7)	Документируйте сопутствующие лекарственные препараты, принятые за 28 дней до первой дозы исследуемого лечения, до 30 дней после даты принятия решения о прекращении исследуемого лечения.					
Побочные эффекты	Документируйте новые или ухудшающиеся ПЭ с информированного согласия в					

(Разделы 8.1, 8.2 и 8.3.1)	течение 30 дней (90 дней для ПЭОИ) после даты решения об окончательном прекращении исследуемого лечения. ПЭ информация будет собираться во время посещений исследования, а также может быть получена в любое время по телефону или посредством спонтанного сообщения субъектом. На дату первой дозы исследуемого лечения, ПЭ будут документироваться до и после введения дозы. Некоторые ПЭ и все СПЭ, которые продолжаются 30 дней после даты принятия решения о постоянном прекращении лечения в рамках исследования, должны лечиться до выздоровления или определения исследователем того, что осложнение является стабильным или необратимым (смотрите Раздел 8.4).			
Введение дозы атезолизумаба ^a (Раздел 6.2)		Атезолизумаб будет вводиться в/в в клинике. Стандартный график дозирования: первая инфузия в Ц1Д1; вводный график дозирования кабозантиниба: первая инфузия Ц2Д1. Последующие инфузии атезолизумаба будут проводиться каждые три недели (-2 дня) в День 1 каждого цикла пока лечение в рамках исследования не прекратиться.		
Введение дозы кабозантиниба (Раздел 6.2)		Кабозантиниб будет вводиться в клинике в Ц1Д1, а затем будет приниматься один раз в сутки дома, пока лечение в рамках исследования не будет прекращено		
Учет отпускаемого/возражаемого перорального лекарственного средства лечения и		Кабозантиниб следует назначать субъектам раз в 3 недели.		
соблюдения приема (Раздел 6.3)				

Приложение В: График оценок для стадии расширения

	До регистрации	После регистрации				
Оценивание:	Скрининг ^a (до первой дозы)	Цикл 1 (± 3 дня)	Циклы с 2 по 8 (± 3 дня)	Циклы 9 и больше (± 5 дней)	30-дневное после-лечение последующее наблюдение (+14 дней)	Продленное последующее наблюдение
Дополнительное противораковое лечение и статус выживания (Разделы 5.3 и 5.6.10)			(± 7 дней) после 30 дней			Каждые 12 недель контрольное посещение для наблюдения после лечения до смерти

^a Результаты скрининговых оценок должны быть рассмотрены до первой дозы исследуемого лечения, чтобы подтвердить, что субъект соответствует критериям пригодности.

^b Информированное согласие может быть получено больше чем за 28 дней до первой дозы исследуемого лечения, но должно быть предоставлено до того, как будут выполнены какие-либо специфические для исследования процедуры; однако, оценивания, выполняемые в рамках обычной помощи до информированного согласия, могут использоваться в качестве скрининговых оценок, если это разрешено правилами КИЭ/КЭ центра.

^c Симптомориентированное клиническое обследование будет проводиться в Ц1Д1 до первой дозы исследуемого лечения и при последующих посещениях для оценки безопасности.

^d Показатели жизненно важных функций должны оцениваться в пределах 60 мин до начала инфузии атезолизумаба, а дополнительное оценивание показателей жизненно важных функций должно проводиться во время и после инфузии по клиническим показаниям.

^e Дополнительные ЭКГ должны выполняться по клиническим показаниям.

^f Это оценивание предназначено для подтверждения пригодности для лечения после скрининга и до первой дозы. Если это оценивание было выполнено во время скрининга в пределах 14 дней (7 дней для теста на беременность) до первой дозы (Ц1Д1), это оценивание не должно проводиться в Ц1Д1, если только клиническое состояние субъекта не изменилось (например, появление новых симптомов, указывающих на клиническое ухудшение). Если оценивание проводится в Ц1Д1, результаты должны быть доступны и проверены исследователем до начала любого лечения.

^g Образцы для биохимического анализа сыворотки, гематологии и анализа мочи должны быть собраны и результаты должны быть рассмотрены в пределах 72 ч до любой инфузии атезолизумаба в течение исследования.

^h Могут быть получены и использованы местные лабораторные исследования для этих панелей, если результаты требуются исследователю в короткие сроки (см. Раздел 5.6.5 и Лабораторное руководство

для получения более подробной информации о лабораторных исследованиях).

При скрининге будут анализироваться поверхностный антиген гепатита В и антитело гепатита С (при рефлексорном тестировании РНК вируса гепатита С, если тест на антитела положительный).

Опухолевая ткань (архивная) будет получена до первой дозы исследуемого лечения, когда это возможно. Парафиновые опухолевые блоки с фиксацией формалином (FFPE) являются предпочтительными, но в тех случаях, когда это невозможно, следует получить 12 неокрашенных свежесрезанных препаратов FFPE (см. Лабораторное руководство переходной медицины для конкретных инструкций).

^k После Ц1Д1 образцы для ФК следует собирать примерно через 8 или больше часов после введения предыдущей дозы кабозантиниба, а если кабозантиниб будет вводиться в эти сутки, то образцы для ФК следует собирать до введения кабозантиниба. Исследователь спросит у субъекта о дате и времени самой последней предыдущей дозы кабозантиниба, и эта информация будет записана на соответствующей странице ИРК.

^l Дополнительный образец крови следует собирать, если получен необязательный образец опухолевой ткани, и такой сбор образца ткани не совпадает с запланированным сбором крови для анализа биомаркеров.

^m Дозы атезолизумаба не следует вводить с интервалом меньше чем 19 дней.

Приложение С: Фаза поддержания

Когда будет собрано достаточное количество данных для адекватной оценки всех измеряемых параметров исследования, и после уведомления спонсора, субъекты, остающиеся на лечении в рамках исследования, перейдут в фазу поддержания. После начала фазы поддержания спонсор рассматривает профиль безопасности и эффективности лекарственного средства в рамках данного исследования, чтобы в достаточной степени подготовиться к регуляторным процедурам.

В фазе поддержания субъекты будут продолжать получать лечение в рамках исследования до тех пор, пока не будет соблюден установленный протоколом критерий отмены лечения (протокол Раздела 3.8). Субъекты должны проходить периодическое оценивание безопасности (включая анализы локальной лаборатории) и оценивание опухолей; характер и частота таких оценок должны соответствовать стандарту медицинской помощи. Исследователь несет ответственность за обеспечение того, чтобы посещения субъектов происходили достаточно часто и проводились адекватные оценивания для обеспечения безопасности субъекта.

Для продолжения сбора важной информации по безопасности по субъектам, которые все еще включены в исследование, должна продолжаться отчетность по СПЭ, ПЭОИ и другим регистрируемым побочным эффектам (ошибки при беременности и приеме лекарств с остаточными явлениями) в соответствии с протоколом (Раздел 8.2.1).

Дополнительно, об следующих ПЭ, независимо от того, являются ли они серьезными или нет, следует сообщать с использованием того же процесса, что и для сообщения о СПЭ, как описано в протоколе Раздела 8.2 (хотя требования к срокам отчетности по СПЭ не применяются к несерьезным случаям, сообщаемым в данных категориях):

Побочные эффекты (включая исПЭ), серьезные или нет, приводящие к прерыванию исследуемого лечения

Побочные эффекты (включая исПЭ), серьезные или нет, приводящие к модификации дозы исследуемого лечения (т.е., вызывая прерывание, отсрочку или уменьшение исследуемого лечения)

Учет исследуемого препарата следует продолжать, как описано в Разделе 6.4.

См. график оценок фазы поддержания ниже.

Для получения расходных материалов для лечения в рамках исследования субъектами может потребоваться посещать центр исследования чаще, чем посещение клиники для оценки безопасности и оценки опухолей, проводимых в соответствии со стандартом медицинской помощи.

Посещения центра для наблюдения будут проводиться с меньшей частотой, чтобы обеспечить соблюдение ППККИ, соблюдение протоколов, адекватное наблюдение за безопасностью объекта, подотчетность лекарственных средств исследования, и отчетность по СПЭ, и другим подотчетным событиям.

Во время фазы поддержания никакие данные не должны вноситься в ИРК. Образцы для центральной лаборатории исследования не должны собираться. Не передавать результаты вендору менеджмента исследования в местной лаборатории.

График оценок для фазы поддержания

Оценивание	Период исследования/ посещение	
	До тех пор, пока субъект получает лечение в рамках исследования (До тех пор, пока лечение не будет прекращено окончательно)	После лечения посещения для наблюдения
Учет лекарственного средства исследования	Каждый раз, когда отпускается лекарственное средство исследования	s/ ^a
Исследуемое лечение	Атезолизумаб: Один раз в три 3 недели (~2 дня); кабозантиниб: Ежедневно Исследуемое лечение может продолжаться до тех пор, пока не будет достигнут критерий прекращения (Раздел 3.6) Субъектам может быть разрешено прекратить лечение одним компонентом комбинации и продолжить с другим с уведомлением спонсора.	
Оценка безопасности: Клиническое обследование и исследования в местной лаборатории согласно стандарту лечения	Частота согласно стандарту лечения	
Отчетность по СПЭ, ПЭОИ и других подотчетных осложнениях (ошибки при беременности и приеме лекарств с остаточными явлениями)	Предоставлять отчеты спонсору в соответствии с Разделом 8.2.	
Отчетность по ПЭ (включая иСПЭ), серьезном или нет:	Предоставлять спонсору отчеты в соответствии с тем же процессом, что и для отчетности по СПЭ в соответствии с Разделом 8.2.	
приводит к прекращению исследуемого лечения приводит к изменению дозы исследуемого лечения (то есть вызывает прерывание, задержку или уменьшение исследуемого лечения)	Требования сроков отчетности по СПЭ не применяются к несерьезным осложнениям, указанным в данных категориях.	
Оценивания опухолей: Способы визуализации согласно стандарту лечения	Частота согласно стандарту лечения	

ПЭ, побочный эффект; иСПЭ, побочные эффекты, связанные с иммунитетом; СПЭ, серьезный побочный эффект; СЛ, стандарт лечения.

Данные не будут занесены в электронные индивидуальные регистрационные карты. Не передавать результаты местной лаборатории вендору менеджмента исследования в местной лаборатории, рентгенологические изображения вендору визуализации центра исследования.

^a Посещение после лечения может потребоваться для того, чтобы вернуть все неиспользованные лекарственные препараты, все еще находящиеся в распоряжении субъекта.

Приложение D: Предыдущие аутоиммунные заболевания и иммунодефициты

Субъекты должны быть тщательно опрошены относительно их приобретенного или врожденного иммунодефицита или аутоиммунного заболевания в анамнезе. Субъектов с любым иммунодефицитом или аутоиммунным заболеванием в анамнезе, перечисленным в таблице ниже, исключают из участия в исследовании. Возможные исключения из такого недопущения могут включать в себя:

Субъекты, которые имеют в анамнезе атопические заболевания или детские артралгии, когда клиническое сомнение относительно аутоиммунного заболевания является слабым

Субъекты с аутоиммунным гипотиреозом в анамнезе при стабильной дозе заместительного гормона щитовидной железы, контролируемым сахарным диабетом типа 1 и на графике приема инсулина, или астмой, требующей периодического применения бронходилататоров

Субъекты с преходящими аутоиммунными проявлениями острого инфекционного заболевания, которое было вылечено при лечении инфекционного агента (например, острый артрит Лайма)

Свяжитесь со спонсором относительно неопределенности в отношении аутоиммунных исключений.

Аутоиммунные заболевания и иммунодефициты

Острый диссеминирующий энцефаломиелит	Дерматомиозит	Нейромиотония
Болезнь Аддисона	Сахарный 1-го типа диабет	Синдром пляшущих глаз
Анкилозирующий спондилоартрит	Вегето-сосудистая дистония	Неврит зрительного нерва
Синдром антифосфолипидного антитела	Приобретенный суллезный эпидермолиз	Атрофическая форма аутоиммунного тиреоидита
Апластическая анемия	Гестационный пемфигоид	Пузырчатка
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Гигантоклеточный артериит	Злокачественная анемия
Аутоиммунный гепатит	синдром Гудпасчера	Узелковый полиартериит
Аутоиммунный гипопаратиреоз	Болезнь Грейвса	Полиартрит
Аутоиммунный гипопарит	Синдром Гийена-Барре	Полиглангулярный аутоиммунный синдром
Аутоиммунный миокардит	Болезнь Хасимото	Первичный билиарный цирроз
Аутоиммунный оофорит	IgA нефропатия	Псориаз
Аутоиммунный орхит	Воспалительное заболевание кишечника	Синдром Рейтера
Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура	Интерстициальный цистит	Ревматоидный артрит
Болезнь Бехчета	Болезнь Кавасаки	Саркоидоз
Буллезный пемфигоид	Миастения Ламберта-Итона	Склеродермия
Синдром хронической усталости	Красная волчанка	синдром Шегрена
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	Болезнь Лайма	Синдром мышечной скованности
Синдром Черджа-Стросса	хроническая Синдром Меньера	артериит Такаясу
Болезнь Крона	Язва Мурина	Язвенный колит
	Кольцевидная склеродермия	Витилиго
	Рассеянный склероз	Болезнь Вогта-Коянаги-Харада
	Миастения гравис	Гранулематоз Вегенера

Приложение Е: Критерий общего состояния

Шкала ВКОГ общего состояния		Шкала Карновского общего состояния	
Степень	Описание	Процент	Описание
0	Нормальная активность. Полностью активный, способный выполнять все пред-болезненные функции без ограничений.	100	Нормально, жалоб нет, признаков заболевания нет.
		90	Способен вести нормальную деятельность; незначительные признаки или симптомы заболевания.
1	Симптомы, но амбулаторные. Ограничение по физически напряженной деятельности, но амбулаторно и способен выполнять работу легкого или сидячего характера (например, легкая работа по дому, работа в офисе).	80	Нормальная активность с усилием; некоторые признаки или симптомы заболевания.
		70	Заботится о себе, неспособен вести нормальную деятельность или заниматься активной работой.
2	В постели < 50% времени. Амбулаторно и способен заботиться о себе, но не может выполнять какую-либо работу. Вплоть до и около больше чем 50% часов бодрствования.	60	Требуется периодической помощи, но способен/способна заботиться о себе в большинстве своих потребностей.
		50	Требуется значительной помощи и частой медицинской помощи.
3	В постели > 50% времени. Способный к ограниченной заботе о себе, прикованный к кровати или стулу больше чем 50% часов бодрствования.	40	Инвалид, требует особого ухода и помощи.
		30	Тяжелая инвалидизация, госпитализация назначена. Смерть не неизбежна.
4	100% постельный режим. Полностью недееспособный. Не может продолжать заботиться о себе. Полностью прикован к кровати или стулу.	20	Очень болен, назначена госпитализация. Смерть не неизбежна.
		10	Умирающий, смертельные процессы быстро прогрессируют.
5	Мертв.	0	Мертв.

Приложение F: Критерии оценки ответа солидных опухолей
Версия 1.1 (KOOCO 1.1) Адаптировано из Eisenhauer et al 2009

Определения

Исходный уровень: Исходный уровень определяется как самое последнее оценивание, выполненное до получения исследуемого лечения. Исходные оценивания должны быть выполнены в течение периода, определенного протоколом критериев пригодности.

Измеримые очаги поражения: За исключением лимфатических узлов, как описано ниже, поддающиеся измерению очаги поражения определяются как поражения, которые можно точно измерить по меньшей мере в 1-ом направлении (записывать самый длинный диаметр), как > 10 мм с помощью КТ-сканирования (если при КТ-сканировании толщина среза превышает 5 мм, то минимальный размер для измеримого очага поражения в два раза больше толщины среза).

Чтобы считаться патологически увеличенным и измеримым, лимфоузел должен быть > 15 мм по короткой оси при оценке с помощью КТ (толщина среза КТ рекомендуется не больше чем 5 мм). На исходном уровне и в последующем наблюдении только короткая ось будет измерена и записана.

МРТ может быть заменой для КТ с контрастированием для очагов поражений в некоторых анатомических участках, но не для поражений в легких. Минимальный размер для измерения такой же, как для КТ (10 мм), если сканирование выполняется с толщиной среза 5 мм и без зазора. Если МРТ выполняется с более толстыми срезами, размер измеряемого очага поражения на исходном уровне должен быть в два раза больше толщины среза. В случае наличия межслоевых пробелов это также необходимо учитывать при определении размера измеримых очагов поражения на исходном уровне.

Неизмеримые очаги поражения: Все другие очаги поражения (или очаги заболевания), включая небольшие поражения (самый большой диаметр < 10 мм или патологические лимфатические узлы с короткой осью от > 10 до < 15 мм), считаются неизмеримыми. Лимфатические узлы с короткой осью < 10 мм считаются непатологическими и не регистрируются и за ними не наблюдают. Очаги повреждения в костях, лептоменингеальные заболевания, асцит, плевральные/перикардальные выпоты, кожный лимфангит/пульмонит и абдоминальные массы (без КТ или МРТ) считаются неизмеримыми.

Целевые очаги поражения: Все измеримые очаги поражения максимум до 2 очагов поражения на орган и до 5 очагов поражения в целом, представляющих все вовлеченные органы, должны быть идентифицированы как целевые очаги поражения и измерены и записаны на исходном уровне. Целевые очаги поражения должны выбираться исходя из их размера (очаги поражения с самым длинным диаметром), быть репрезентативными для всех задействованных органов и быть теми, которые поддаются воспроизводимым повторным измерениям. Может случиться так, что иногда самое большое повреждение не поддается воспроизводимому измерению, и в данном случае следует выбирать следующее самое большое повреждение, которое может быть воспроизводимо измерено. Целевые очаги поражения будут измеряться при каждом оценивании (самая длинная ось для не лимфоузельных поражений, самая короткая ось для измеримых злокачественных лимфоузельных поражений).

Нецелевые очаги поражения: Все другие очаги поражения (или очаги заболевания), включая все неизмеримые очаги поражения (включая патологические лимфатические узлы с короткой осью от > 10 до < 15 мм) и все измеримые очаги поражения, превышающие или в большем количестве чем 5 целевых очагов поражений, должны быть идентифицированы как очаги поражения, не являющиеся мишенями, и отмечены на исходном уровне. Измерения этих очагов поражения не требуются, но наличие, отсутствие или, в редких случаях, однозначное прогрессирование каждого должно отмечаться в течение всего периода наблюдения. Лимфатические узлы с короткой осью < 10 мм считаются непатологическими и не должны отмечаться или наблюдаться.

Чтобы рассматриваться как прогрессирование нецелевых очагов поражения при наличии поддающегося измерению заболевания, однозначное прогрессирование определяется как существенное ухудшение нецелевого заболевания, так что даже при наличии СЗ или ЧО целевого заболевания, общая опухолевая нагрузка значительно увеличена так, что заслуживает прекращения терапии.

Особое примечание

Очаги поражения при клиническом обследовании не будут использоваться для ответа в данном исследовании.

Кистозные поражения

Кистозные очаги поражения, которые соответствуют критериям рентгенологического определения простых кист, не должны рассматриваться как злокачественные поражения (ни измеримые, ни неизмеримые), поскольку они по определению являются простыми кистами.

Кистозные очаги поражения, которые, как считается, представляют собой кистозные метастазы, могут рассматриваться как измеримые поражения, если они соответствуют определению измеримости, описанному выше. Однако, если некистозные очаги поражения присутствуют у одного и того же субъекта, они предпочтительны для выбора в качестве целевых очагов поражения.

Костные очаги поражения

Сканирование костей, сканирование ПЭТ или рентгеновские снимки не считаются адекватными ме-

тодами визуализации для измерения костных очагов поражения.

Литические очаги поражения костной ткани или смешанные литико-бластические очаги поражения с идентифицируемыми компонентами мягких тканей, которые можно оценить с помощью методов визуализации в поперечном сечении, таких как КТ или МРТ, можно рассматривать как измеримые поражения, если компонент мягких тканей соответствует определению измеримости, описанному выше.

Властные очаги поражения костей не поддаются измерению.

Очаги поражения с предварительным местным лечением

Очаги повреждения, расположенные в ранее облученной области или в области, подвергнутой другой локально-регионарной терапии, не считаются измеримыми.

Способы визуализации

Один и тот же способ оценивания и тот же способ, который используется для охарактеризовывания каждого выявленного и отмеченного очага поражения на исходном уровне, следует использовать во время каждого последующего оценивания. Все измерения должны быть выполнены и записаны в метрической форме с использованием линейки или штангенциркуля. Оценивание, основанное на визуализации, является более предпочтительным, чем оценивание путем клинического обследования, если только наблюдаемый очаг поражения(ий) не может быть визуализирован, а только оценен с помощью клинического обследования (имеется в виду доказанный биопсией видимый очаг поражения(ний) на груди).

Рентгенограмма грудной клетки: Рентгенограмма грудной клетки не будет использоваться для оценивания ответа в данном исследовании.

Обычная КТ и МРТ: Это руководство определяет измеримость очагов поражения при компьютерной томографии, исходя из предположения, что толщина среза КТ составляет 5 мм или меньше. Если при КТ-сканировании толщина среза превышает 5 мм, минимальный размер измеряемого очага повреждения в два раза больше толщины среза. МРТ также приемлемо в определенных ситуациях (например, для сканирования тела), за исключением легких.

Использование МРТ остается сложной проблемой. МРТ имеет отличное контрастное, пространственное и временное разрешение; тем не менее, есть много переменных получения изображения, играющих роль в МРТ, которые значительно влияют на качество изображения, видимость поражения и измерение. Кроме того, доступность МРТ повсеместно различна. Как и при КТ, если проводится МРТ, технические характеристики используемых последовательностей сканирования должны быть оптимизированы для оценки типа и места заболевания. Кроме того, как и при КТ метод визуализации, используемый при последующем наблюдении, должен быть такой же, как и на исходном уровне, а очаги поражения следует измерять/оценивать в том же импульсном режиме. В руководствах КООСО не входит указание конкретных параметров импульсного режима МРТ для всех сканеров, частей тела и заболеваний. Лучше всего, должен использоваться сканер того же типа, а протокол получения изображения должен соблюдаться как можно ближе к предыдущим сканированиям. Сканирование тела должно выполняться, если возможно, методами сканирования с задержкой дыхания.

Позитронно-эмиссионная томография не будет использоваться для оценивания ответа в данном исследовании.

Ультразвук: Ультразвук не будет использоваться для оценивания ответа в данном исследовании.

Сканирование костей будет использоваться для оценивания наличия или исчезновения костного компонента костных очагов поражения. КТ или МРТ будет использоваться для подтверждения результатов сканирования костей. Предпочтительным способом подтверждения является МРТ.

Опухолевые маркеры: Опухолевые маркеры могут оцениваться на предмет изменений, но не будут использоваться для определения прогрессирования заболевания в данном исследовании.

Цитология, гистология: Происхождение любого выпота, который появляется или ухудшается во время лечения, будет считаться злокачественным до цитологического подтверждения.

Оценка по моментам времени

Частота и график опухолевых оценок определены в протоколе. Графика нужно придерживаться независимо от того, сокращено ли лечение, прервано, отложено или прекращено.

На исходном уровне опухоли и лимфатические узлы классифицируются и документируются как целевые или нецелевые очаги поражения в соответствии с определениями, приведенными выше. Можно отметить несколько нецелевых очагов поражений, вовлекающих один и тот же орган, как один элемент (например, "множественные метастазы в печени"). При всех оцениваниях после исходного уровня (последующих), нужно придерживаться классификации исходного уровня (цель, не цель), а очаги поражения должны отмечаться и описываться в согласованном порядке с течением времени (например, записываться в том же порядке в первичных документах).

При каждом оценивании сумма диаметров (самая длинная для не лимфоузловых очагов поражения, короткая ось для лимфоузловых очагов поражения) будет рассчитана и включена в первичные документы. Сумма диаметров на исходном уровне (СуД) будет использоваться в качестве исходного значения для дополнительной характеристики любой объективной регрессии опухоли по измеряемой величине заболевания. Наименьшее СуД (надир) со времени (и включая) исходного значения будет использоваться в качестве основания для оценки прогрессии.

После замеров на исходном уровне целевые очаги поражения должны иметь документально подтвержденный фактический размер, если это возможно, даже если поражения становятся очень маленькими. Если по мнению рентгенолога поражение, вероятно, исчезло, следует записать 0 мм. Если поражение присутствует, но слишком мало, чтобы его измерить, индикатор "слишком мал, чтобы его измерить" должен быть включен в первичные документы.

Для целевых очагов поражений измерения должны проводиться и записываться в метрической форме. Все измерения опухолей должны быть записаны в миллиметрах.

Нецелевые очаги поражения должны оцениваться качественно (имеющееся, вычтенное или однозначное прогрессирование), а новые поражения, если таковые имеются, должны документироваться отдельно.

При каждом оценивании статус прогрессирования должен быть определен на основе статуса на момент времени для целевых поражений, нецелевых поражений и новых поражений.

Обнаружение новых очагов повреждения не должно быть связано с различиями в методике сканирования, изменениями в способе визуализации или обнаружениями, которые, как считается, представляют собой нечто иное, чем опухоль. Некроз ранее существовавших очагов поражения как часть реакции на лечение должен быть исключен до определения "нового" кистозного очага поражения. Очаг повреждения, идентифицированный во время последующего наблюдения в анатомическом месте, которое не было отсканировано на исходном уровне, считается новым очагом повреждения. Если новый очаг повреждения является сомнительным из-за его небольшого размера, повторные сканирования должны подтвердить, что определенно есть новое повреждение, и должно быть признано прогрессирование с использованием даты первоначального сканирования.

Прогрессирование на момент времени не может быть основано исключительно на результатах сканирования костей. Сканирование костей должно использоваться для направления подтверждающих визуализаций с помощью КТ/МРТ, если это необходимо. Эти результаты КТ/МРТ будут использоваться для определения прогрессирования.

Моменты времени критериев ответа

Ответ по моментам времени (ОМВ) целевых очагов поражения Полный ответ (ПО) Исчезновение всех целевых очагов поражения. Все патологические лимфатические узлы (будь то целевые или не целевые) должны иметь уменьшение по короткой оси до < 10 мм.

Частичный ответ (ЧО)

По меньшей мере 30% уменьшение Суд целевых очагов поражения, принимая за основу исходное значение

Суд.

Стабильное заболевание (СЗ)

Ни достаточное уменьшение, чтобы квалифицировать как ЧО, ни достаточное увеличение, чтобы квалифицировать как ЧО.

Прогрессирующее заболевание (ПЗ)

Как минимум 20% увеличение Суд целевых очагов поражения, беря за основу наименьшее (надир) Суд с (и включая) исходного уровня. В дополнение к относительному увеличению на 20% Суд также должен продемонстрировать абсолютное увеличение по меньшей мере на 5 мм.

Не применимо (НП)

На исходном уровне не выявлено целевого очага поражения.

Невозможно оценить (НО)

Одно или большее количество целевых очагов поражения не визуализируются, а остальные Суд по сравнению с надирным Суд не достигают установленного значения критерия для ПЗ.

Суд, исходная сумма диаметров (самая длинная для не лимфоузловых очагов поражения; короткая ось для лимфоузловых очагов поражения).

Если целевой очаг поражения субъекта соответствует как критерию ЧО, так и ПЗ в данный момент времени, ответом целевого очага поражения является ЧО.

Если надир Суд равен 0 (т.е., у субъекта ранее был ПО для целевого очага поражения), повторное появление любого предшествующего целевого очага поражения в любой степени является ПЗ.

Ответ по моментам времени (ОМВ) нецелевых очагов поражения

Полный ответ (ПО)

Исчезновение всех нецелевых очагов поражения. Все лимфатические узлы должны быть не патологического размера (< 10 мм по короткой оси).

Не-ПО/Не-ПЗ

Устойчивое одно или большее количество нецелевых очагов поражения.

Прогрессирующее заболевание (ПЗ)

Однозначное прогрессирование нецелевых очагов поражения. Однозначное прогрессирование, как правило, не должно перевешивать статус целевого очага поражения. Оно должно быть репрезентативным для общего изменения статуса заболевания, а не только для увеличения одного очага поражения.

Не применимо (НП)

При скрининге не выявлено нецелевых очагов поражения.

Невозможно оценить (НО)

Один или большее количество нецелевых очагов поражения не визуализируются, а остальные нецелевые очаги поражения не соответствуют критерию ПЗ.

Ответ по моментам времени (ОМВ) новых очагов поражения

Есть Очаг поражения, найденный при посещении для наблюдения, либо в первый раз, либо появившийся повторно (т.е., очаг поражения уже был на исходном уровне, исчез при посещении для наблюдения и вновь появился позже).

Примечание: Появление одного или большего количества новых очагов поражения на КТ или МРТ считается прогрессированием, если эти результаты однозначно не связаны с изменением метода или способа визуализации. При сканировании костей новых очагов поражения недостаточно, чтобы квалифицировать их как ПЗ. Подтверждение должно быть получено путем выполнения КТ или МРТ области, вызывающей сомнение, чтобы подтвердить результаты сканирования кости. Предпочтительным способом подтверждения является МРТ.

Нет

Не найдено новых очагов поражений при посещениях для наблюдения.

Невозможно оценить (НО)

Субъект не оценивали или не полностью оценивали на наличие новых очагов поражения.

Оценка общего ответа по моментам времени

ОМВ целевого очага поражения	ОМВ нецелевого очага поражения	ОМВ нового очага поражения	Общий ОМВ
ПО	ПО или НП	Нет	ПО*
ПО	Нет-ПО/нет-ПЗ	Нет	ЧО*
ПО	НО	Нет	ЧО*
ЧО	Любой кроме ПЗ	Нет	ЧО*
СЗ	Любой кроме ПЗ	Нет	СЗ
НО	Любой кроме ПЗ	Нет	НО
ПЗ	Любой	Нет или или НО	Есть ПЗ
Любой	ПЗ	Нет или или НО	Есть ПЗ
Любой	Любой	Есть	ПЗ**
НП	ПО	Нет	ПО*
НП	Нет-ПО/нет-ПЗ	Нет	Нет-ПО/нет-ПЗ
НП	НО	Нет	НО

ПО, полный ответ; ЧО, частичный ответ; СЗ, стабильное заболевание; ПЗ, прогрессирующее заболевание; НО, невозможно оценить; НП, не применимо (нет таких очагов поражения при скрининге); Любой, ПО, ЧО, СЗ, ПЗ, НП или НО.

Общий ответ в данный момент времени не зависит от общего ответа, определенного в какой-либо предыдущий или последующий момент времени (т. е., требование подтверждения не учитывается при определении ответов в момент времени).

* Субъекты с общим ответом ПО или ЧО должны пройти повторное оценивание опухоли, выполняемое по меньшей мере через 4 недели после первого достижения критерия ответа. Однако наличие или отсутствие подтверждения не учитывается при определении ответа в момент времени.

** Если поражение исчезает и вновь появляется в последующий момент времени, его следует продолжать измерять. Однако ответ субъекта в тот момент, когда очаг поражения появляется вновь, будет зависеть от статуса его/ее других очагов поражения. Например, если опухоль субъекта достигла статуса ПО и очаг поражения появился снова, тогда субъект будет рассматриваться как с ПЗ во время повторного появления. Напротив, если статус опухоли был ЧО или СЗ и один очаг поражения, который исчез, затем вновь появился, его максимальный диаметр должен быть добавлен к сумме оставшихся очагов поражения для расчета ответа.

Подтверждение

Основная цель подтверждения объективного ответа состоит в том, чтобы избежать завышения оценки наблюдаемого уровня ответа. Для субъектов с общим ответом ЧО или ПО в данный момент времени, изменения в измерении опухоли должны быть подтверждены повторными оцениваниями, которые должны быть выполнены по меньшей мере через 4 недели после того, как критерии ответа впервые были достигнуты. Однако наличие или отсутствие подтверждения не учитывается при определении ответа в момент времени. Также могут быть подходящими более длительные интервалы, определенные протоко-

лом исследования.

Лучший общий ответ

Наилучший общий ответ, включающий в себя требования подтверждения, будет получен в ходе статистического анализа из ряда ответов по моментам времени и не должен учитываться при определении ответа в каждый момент времени.

Приложение G: Иммуниет-связанные критерии ответа (модифицированный КООСО)

Иммуниет-связанные критерии ответа (модифицированный КООСО) адаптированы из Wolchok et al. 2009 и Nishino et al. 2013.

Ключевые аспекты модифицированного КООСО для оценки иммуниет-связанного ответа:

Новые поражения:

Новые поражения после исходного уровня не обязательно определяют рентгенологическое прогрессирование.

Новые измеримые очаги поражения добавляются в общую опухолевую нагрузку и отслеживаются при последующих оцениваниях опухоли.

Неизмеримые новые очаги поражения исключают статус полного ответа.

Нецелевые очаги поражения:

Прогрессирование нецелевых очагов поражения не определяет рентгенологическое прогрессирование.

Исчезновение всех нецелевых очагов поражения требуется для статуса полного ответа.

Радиологическое прогрессирование:

Определяется только на основании измеримого заболевания

Определяется увеличением > 20% суммы диаметров очагов поражения (СДОП; включая измеримые новые очаги поражения)

Радиологическое прогрессирование, которое не подтверждается > 4 недели с первой записи не является рентгенологическим прогрессированием по критериям иммунного ответа

Наилучший ответ может возникнуть после любого количества оценок рентгенологического прогрессирования.

Оценивание общего ответа по моментам времени, связанного с иммунитетом, по измененным критериям КООСО

Целевой очаг поражения ОМВ	Не-	Новый измеримый очаг поражения	Новый не- измеримый очаг поражения	Изменение по иммунитет- связанной СДОП		Общий иммунитет- связанный ОМВ
	целевой			Опухолевая		
	очаг			нагрузка (в том числе измеримые		
	поражения			новые очаги поражения)		
ПО	ПО	Нет	Нет	-100%	исПО	
ЧО	Любой	Любой	Любой	< -30%	исЧО	
СЗ	Любой	Любой	Любой	> -30% до <	исСЗ	
ПЗ	Любой	Любой	Любой	> +20%	исПЗ	

ПО, полный ответ; ЧО, частичный ответ; СЗ, стабильное заболевание; ПЗ, прогрессирующее заболевание, ис, связанное с иммунитетом; СДОП, сумма диаметров очагов поражения; ОМВ, ответ по моментам времени.

Ответы по моментам времени и наилучший общий ответ по модифицированному КООСО, включая требования подтверждения, будут получены во время статистического анализа на основании оценок опухолей, выполненных исследователем.

Приложение Н: Руководство по иммунитетсвязанным инфузионным реакциям

Классификация иммунитет-связанных инфузионных реакций по НИР ОТКПО версия 4.0	Руководство по контролю иммунитет-связанных инфузионных реакций
1-ая степень Мягкая временная реакция; не назначено прерывание инфузии; не назначено вмешательство	Наблюдение за показателями жизненно важных функций по клиническим показаниям
2-ая степень Назначено прерывание инфузии, но есть быстрый ответ на симптоматическое лечение (например, антигистаминные препараты, НПВП, наркотические средства, внутривенные (В/В) жидкости); Назначено профилактическое лечение в течение < 24 часов	- Прерывание инфузии - Обеспечить адекватную поддерживающую терапию (примеры: антигистаминные препараты, ацетаминофен, НПВП, в/в жидкости, наркотические средства) - Наблюдение за показателями жизненно важных функций по клиническим показаниям - Инфузия атезолизумаба может быть возобновлена с более низкой скоростью инфузии, если симптомы проходят сразу после начала поддерживающей терапии - Необходима премедикация для следующей запланированной инфузии атезолизумаба.
	Рассмотреть полное прекращение лечения атезолизумабом, если происходит реакция 2-ой степени на инфузию, несмотря на соответствующую премедикацию
3-ая степень Длительная (т. е., не быстро реагирующая на симптоматическое лечение и/или кратковременное прерывание инфузии); повторение симптомов после первоначального улучшения; назначена госпитализация для других клинических осложнений	- Прерывание инфузии - Обеспечить адекватную поддерживающую терапию (примеры: антигистаминные препараты, ацетаминофен, НПВП, в/в жидкости, наркотические средства, кортикостероиды, адреналин, пода кислорода или вентиляция легких) - Наблюдение за показателями жизненно важных функций по клиническим показаниям - Назначена госпитализация при клинических осложнениях (примеры: почечная недостаточность, легочные инфильтраты)
4-ая степень Опасные для жизни последствия; назначается срочное вмешательство	Навсегда прекратить лечение атезолизумабом

в/в, внутривенно; НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты; ПО, перорально.

Соответствующий медицинский персонал и реанимационное оборудование должны быть доступны во время инфузионной терапии атезолизумаба:

Премедикация для последующих инфузий атезолизумаба:

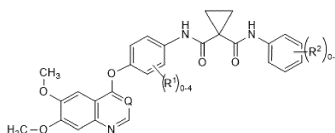
Премедикация может проводиться примерно за 1,5 ч до инфузий атезолизумаба.

Примеры: Димедрол 50 мг перорально и ацетаминофен 500-1000 мг перорально или аналогичные препараты в эквивалентных дозах

Ссылка: Doessegger and Banholzer 2015

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения локальных поздних стадий солидных опухолей или метастатических солидных опухолей, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, причем

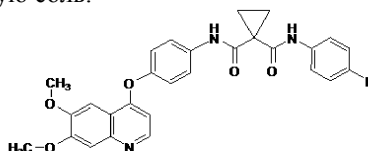
R¹ представляет собой галоген;

R² представляет собой галоген и

Q представляет собой CH или N;

в комбинации с атезолизумабом, где локальные поздние стадии солидных опухолей или метастатические солидные опухоли представляют собой кастрационно-рецидивирующий рак предстательной железы (КРРПЖ).

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение формулы I представляет собой соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.



Соединение 1

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что соединение 1 вводят в виде соли L-яблочной кислоты.

4. Способ по п.2, отличающийся тем, что соединение 1 вводят в виде соли D-яблочной кислоты.

5. Способ по любому из пп.2-4, отличающийся тем, что атезолизумаб вводят внутривенно (в/в).

6. Способ по любому из пп.2-5, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и атезолизумаб вводят одновременно или последовательно.

7. Способ по п.2, отличающийся тем, что вплоть до и включительно 1200 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или 5 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что вплоть до и включительно 1200 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 60, 40 или 20 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

9. Способ по п.2, отличающийся тем, что вплоть до и включительно 1100 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или 5 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что вплоть до и включительно 1100 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 60, 40 или 20 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

11. Способ по п.2, отличающийся тем, что вплоть до и включительно 1000 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или 5 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что вплоть до и включительно 1000 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 60, 40 или 20 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

13. Способ по п.2, отличающийся тем, что вплоть до и включительно 900 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или 5 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что вплоть до и включительно 900 мг атезолизумаба вводят пациенту один раз в три недели в комбинации с 60, 40 или 20 мг соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки натошак.

15. Способ по любому из пп.7-14, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и атезолизумаб вводят одновременно или последовательно.

16. Способ по любому из пп.6-15, отличающийся тем, что атезолизумаб вводят внутривенно посредством инфузии в течение 60 или 30 мин.

17. Способ по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что у пациентов, которых лечат указанной комбинацией, наблюдается стабилизация заболевания.

