

ISSN 1726-9776 (Print)
ISSN 1996-1812 (Online)

ТОМ 18

№

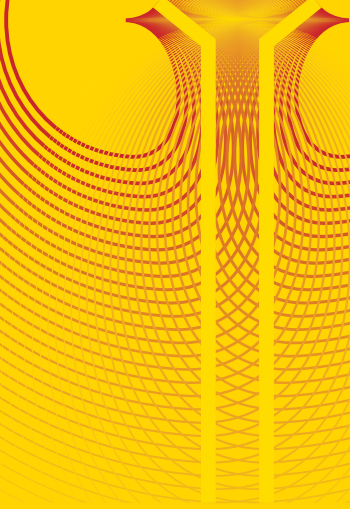
2

ОНКОУРОЛОГИЯ

2022

**Резолюция по итогам совета экспертов
на тему «Современные возможности
лечения уротелиального рака»**

ОНКОУРОЛОГИЯ



.ЛБВ
ПРЕСС

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-226-228



Для цитирования: Резолюция по итогам совета экспертов на тему «Современные возможности лечения уротелиального рака». Онкоурология 2022;18(2):226–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-226-228

For citation: Resolution of the expert council “Modern options for the treatment of urothelial cancer”. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(2):226–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-226-228

Резолюция по итогам совета экспертов на тему «Современные возможности лечения уротелиального рака»

14 марта 2022 г.

Уротелиальный рак (УР) — распространенная злокачественная опухоль. Частота выявления заболевания на поздних стадиях опухолевого процесса, являющихся показанием к системной противоопухолевой терапии, остается высокой. Несмотря на существенный прогресс в области лекарственного лечения распространенного УР, прогноз у пациентов с нерезектабельными местно-распространенными и метастатическими формами заболевания остается неудовлетворительным [1].

Ретроспективный анализ данных 246 российских пациентов с распространенным УР (2017–2018 гг.) показал, что частота проведения 1-й линии противоопухолевой терапии составляет 37 %. Медиана общей выживаемости всех больных, включенных в исследование, составила 7 мес, пациентов, которые не получили лечения, — 3 мес, больных, которым проводилась системная терапия, в том числе с включением ингибиторов PD-(L)1, — 21 мес [2].

Низкая частота назначения 1-й линии противоопухолевой терапии пациентам с нерезектабельным местно-распространенным и метастатическим УР обусловлена высокой долей больных с низким соматическим статусом, хронической болезнью почек, обусловленной нарушением оттока мочи из верхних мочевых путей и мочевой инфекцией, персистирующими кровотечениями и анемией, неспособных перенести лекарственное лечение. Необходимость коррекции симптомов заболевания до назначения системной терапии приводит к увеличению периода ожидания лечения. При этом старт химиотерапии 1-й линии с отсрочкой на 1 мес значительно ухудшает прогноз пациентов с УР [3]. По мнению экспертов, частичным решением данной проблемы может стать организация мультидисциплинарных команд (онкоуролог/уролог, химиотерапевт, радиотерапевт), способных быстро и скоординированно организовать приемственную медицинскую помощь

данной категории пациентов в рамках одного онкологического учреждения.

Текущие рекомендации Минздрава России, регламентирующие лекарственную терапию местно-распространенного и метастатического УР, сходны с рекомендациями большинства международных профессиональных сообществ [4–6]. Так, выбор режима терапии 1-й линии определяется наличием противопоказаний к назначению химиотерапии на основе цисплатина или карбоплатина и наличием экспрессии PD-L1. Предпочтительной опцией для 1-й линии терапии являются комбинированные режимы химиотерапии, основанные на цисплатине (для пациентов без противопоказаний к назначению данного препарата) или карбоплатине (для пациентов с противопоказаниями к цисплатину, без противопоказаний к карбоплатину и без гиперэкспрессии PD-L1 в опухоли), а также иммунотерапия атезолизумабом (для пациентов с противопоказаниями к цисплатину, без противопоказаний к карбоплатину с гиперэкспрессией PD-L1 в опухоли). Рассматривается вопрос о введении в рекомендации показаний к иммунотерапии в качестве 1-й линии лечения пациентов с противопоказаниями к любой химиотерапии независимо от экспрессии PD-L1. Тем не менее в настоящее время с целью выбора кандидатов для иммунотерапии PD-L1-тестирование показано всем пациентам с противопоказаниями к цисплатину. По некоторым данным, режимы, основанные на карбоплатине, менее эффективны по сравнению с комбинациями, содержащими цисплатин [7]. Поэтому цисплатинсодержащие схемы считаются наиболее эффективными, но и более токсичными, чем режимы на основе карбоплатина. Противопоказания к карбоплатину, заимствованные из исследования EORTC 30986 (PS ECOG >2, или скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м², или PS ECOG 2 и скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²)

[8–10], являются относительными. В связи с этим режимы, основанные на карбоплатине, должны рассматриваться как возможная опция для лечения пациентов без выраженного снижения функции костного мозга.

Больным, достигшим полного, частичного ответа или стабилизации опухолевого процесса после проведения не менее 4 циклов химиотерапии, основанной на цисплатине и карбоплатине, резервируется поддерживающая иммунотерапия авелумабом. Назначение авелумаба после химиолучевой терапии пациентам с местно-распространенными опухолями, получавшими цитостатики только в радиомодифицирующих режимах, на сегодняшний день не изучено [11].

Данная рекомендация основана на положительных результатах рандомизированного исследования III фазы Javelin Bladder 100, сравнивавшего поддерживающую иммунотерапию авелумабом и наилучшую поддерживающую терапию у пациентов с распространенным УР, достигших контроля над опухолью (полный, частичный ответ или стабилизация) после 4–6 циклов химиотерапии, основанной на препаратах платины [11]. Биологическим основанием применения поддерживающей иммунотерапии после цитостатиков является увеличение интенсивности презентации опухолевых антигенов, поступающих в периферические лимфоидные органы из разрушенных химиопрепаратами опухолевых клеток. Поддерживающая терапия авелумабом

значимо увеличивала общую выживаемость пациентов. Также в исследовании продемонстрировано преимущество беспрогрессивной выживаемости в группе авелумаба независимо от ранее достигнутого эффекта химиотерапии и статуса PD-L1. Авелумаб показал благоприятный профиль безопасности. У пациентов, получавших авелумаб в течение 2 лет и более, частота и профиль нежелательных явлений не изменились [12, 13].

Результаты поддерживающей терапии авелумабом не зависели от числа курсов предшествующей химиотерапии и режима химиотерапии (гемцитабин + цисплатин и гемцитабин + карбоплатин). Эксперты предположили, что при отсутствии продолжающегося ответа на лечение целесообразно ограничиться 4 циклами химиотерапии до назначения поддерживающего лечения авелумабом. В настоящее время проводится клиническое исследование DISCUS, направленное на сравнение эффективности поддерживающей терапии авелумабом после 3 и 6 циклов химиотерапии, основанной на препаратах платины [14].

В исследовании Javelin Bladder 100 лечение проводилось до прогрессирования или непереносимой токсичности. Тем не менее оптимальная длительность поддерживающей терапии авелумабом неизвестна. Эксперты не пришли к единому мнению по поводу отмены препарата у пациентов с полным ответом длительностью 2 года и более.

Таким образом, совет экспертов высказал мнение о необходимости интенсификации усилий, направленных на увеличение частоты проведения 1-й линии терапии пациентам с распространенным УР, включая химиотерапию, основанную на препаратах платины. Использование поддерживающей терапии авелумабом у больных, достигших контроля над опухолью, способно изменить прогноз этой тяжелой категории пациентов. **Препарат авелумаб включен в проект Национальных клинических рекомендаций по лечению уротелиального рака Минздрава России в 2022 г., который находится на стадии утверждения Минздравом России.**

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Председатели:

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, ученый секретарь Российского общества онкоурологов, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Матвеев Всеволод Борисович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Носов Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения противоопухолевой терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва)

Приглашенный иностранный эксперт:

Профессор Энрике Гранде, директор медицинских онкологических программ и лидер клинических испытаний в онкологическом центре MD Anderson (Мадрид, Испания)

Участники совета экспертов:

Волкова Мария Игоревна, д.м.н., профессор, член правления Российского общества онкоурологов, ведущий научный сотрудник урологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Головащенко Максим Петрович, к.м.н., научный сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Гриднева Яна Владимировна, к.м.н., врач-онколог урологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Измайлов Адель Альбертович, д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО, главный врач ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (Уфа)

Калпинский Алексей Сергеевич, к.м.н., член правления Российского общества онкоурологов, старший научный сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Нюшко Кирилл Михайлович, д.м.н., профессор, онколог-уролог, член правления Российского общества онкоурологов, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Носов Александр Константинович, к.м.н., доцент, член правления Российского общества онкоурологов, старший научный сотрудник, заведующий хирургическим отделением онкоурологии и общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Тимофеев Илья Валерьевич, к.м.н., директор Бюро по изучению рака (Россия), член Международного комитета ASCO (США), член научного комитета Колледжа Европейской школы онкологии (ESCO)

Усынин Евгений Анатольевич, д.м.н., член правления Российского общества онкоурологов, руководитель отделения общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- SEER Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>.
- Petkau V., Zukov R., Alekseeva G., Mazhbich M. The association of access to systemic therapy and overall survival in metastatic bladder cancer in Russia: an analysis of URRU register. *J Clin Oncol* 2021;39(28_suppl):88. DOI: 10.1200/JCO.2020.39.28_suppl.88
- Valderrama B.P., Castellano D., Marin Á.P. et al. Phase II multicenter, randomized study to evaluate efficacy and safety of avelumab with carboplatin/gemcitabine (CG) vs CG alone in patients with unresectable or metastatic urothelial carcinoma (mUC) who are ineligible to receive cisplatin-based therapy (“INDUCOMAIN”). ESMO 2020 virtual congress. *Ann Oncol* 2020;31.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. V1.2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf.
- Powles T., Bellmunt J., Comperat E. et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(3):244–58. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.11.012
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Уротелиальная карцинома». Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/526_1. [Ministry of Health of Russia. Clinical Guidelines “Urothelial carcinoma”. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/526_1. (In Russ.)].
- Dogliotti L., Carteni G., Siena S. et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007;52(1):134–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.12.029
- De Santis M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30(2):191–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3571
- De Santis M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: phase II – results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5634–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4924
- Gupta S., Sonpavde G., Grivas P. et al. Defining “platinum-ineligible” patients with metastatic urothelial cancer (mUC). ASCO 2019, suppl 451. Available at: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.451.
- Powles T. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Eng J Med* 2020;383(13):1218–30.
- Grivas P. Pd10-02 avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: long-term follow-up results from the Javelin Bladder 100 trial. *J Urol* 2022;207 (Suppl 5):e183.
- Powles T., Voog E., Park S.H., Caserta C. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): long-term follow-up results from the Javelin Bladder 100 trial. *J Clin Oncol* 2022;40(6_suppl):487. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.487
- Clinical trials for 2021-001975-17. Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001975-17>.

Статья поступила: 29.04.2022. Принята к публикации: 09.06.2022.

Article submitted: 29.04.2022. Accepted for publication: 09.06.2022.

Краткая инструкция БАВЕНСИО®

РУ: ЛП–005886

МНН: Авелумаб.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Состав. 1 флакон содержит действующее вещество: авелумаб 200,0 мг, вспомогательные вещества: D–маннитол, ледяная уксусная кислота, полисорбат 20, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Показания к применению: Монотерапия у взрослых ранее леченных пациентов с метастатической карциномой Меркеля (МКМ); В комбинации с акситинибом в качестве терапии первой линии при распространенном почечно-клеточном раке у взрослых; В качестве монотерапии для поддерживающей терапии первой линии взрослых пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой (УК), заболевание которых не прогрессировало при индукционной химиотерапии первой линии на основе платины.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату БАВЕНСИО® или любому компоненту препарата в анамнезе; Детский возраст до 18 лет; Нарушение функции почек и печени тяжелой степени тяжести.

Способ применения и дозы. Терапия должна назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний. Рекомендуемая доза препарата БАВЕНСИО® при монотерапии составляет 800 мг внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели. Применение препарата БАВЕНСИО® следует продолжать в соответствии с рекомендуемой схемой до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых токсических эффектов. Рекомендуемая доза в комбинации с препаратом акситиниб – 800 мг препарата БАВЕНСИО® внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели и 5 мг препарата акситиниб внутрь 2 раза в сутки (с интервалом между приемами 12 часов) вне зависимости от приема пищи, до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых токсических эффектов. Для получения информации о способе применения и дозе акситиниба – смотри инструкцию по применению акситиниба. Премедикация. Перед первыми 4 инфузиями препарата БАВЕНСИО® пациенту следует провести премедикацию антигистаминными средствами и парацетамолом. Если четвертая инфузия завершается без развития инфузионных реакций, премедикация перед введением последующих доз назначается по усмотрению врача. Коррекция дозы. Повышение или снижение дозы препарата БАВЕНСИО® не рекомендуется. С учетом индивидуальной безопасности и переносимости возможна задержка введения очередной дозы препарата или прерывание лечения.

Побочное действие. НР у пациентов, получавших терапию препаратом БАВЕНСИО® в ходе клинических исследований. Следующие побочные явления отмечались часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$) и очень часто ($\geq 10\%$): Нарушения со стороны крови и лимфатической системы – Очень часто анемия, часто лимфопения, тромбоцитопения, нечасто эозинофилия. Нарушения со стороны иммунной системы – нечасто Реакция гиперчувствительности, лекарственная реакция гиперчувствительности, редко анафилактическая реакция, реакция гиперчувствительности I типа. Нарушения со стороны эндокринной системы – часто гипотиреоз, гипертиреоз, нечасто надпочечниковая недостаточность, аутоиммунный гипотиреоз, тиреодит, аутоиммунный тиреодит, редко Острая недостаточность коры надпочечников*, недостаточность функции гипофиза. Нарушения со стороны обмена веществ и питания – очень часто снижение аппетита, часто гипонатриемия, нечасто гипергликемия, редко сахарный диабет, сахарный диабет 1 типа. Нарушения со стороны нервной системы – часто головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, нечасто головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, редко синдром Гийена-Барре, синдром Миллера-Фишера. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, часто гипертензия, нечасто гиперемия кожи, гипотензия, редко миокардит. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – очень часто кашель, одышка, часто пневмонит, редко интерстициальная болезнь лёгких. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – очень часто Тошнота, диарея, запор, рвота, боль в животе, часто колит, кишечная непроходимость, редко панкреатит, аутоиммунный колит, энтероколит, аутоиммунный панкреатит, энтерит, проктит. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей – нечасто аутоиммунный гепатит, редко острая печеночная недостаточность, печеночная недостаточность, гепатит, гепатотоксичность. Реакции со стороны кожи или подкожных тканей – часто сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь, сухость кожи, нечасто экзема, дерматит, зудящая сыпь, псориаз, сыпь, эритематозная сыпь, эритема, генерализованная сыпь, пятнистая сыпь, папулезная сыпь, редко мультиформная эритема, гемморагическая сыпь, витилиго, генерализованный зуд, эксфолиативный дерматит, пемфигоид, псориазоподобный дерматит, медикаментозная сыпь, красный плоский лишай. Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани – очень часто, боль в спине, артралгия, часто миалгия, нечасто миозит, ревматоидный артрит, редко артрит, полиартрит, олигоартрит. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей – нечасто Почечная недостаточность, нефрит, редко тубулоинтерстициальный нефрит. Общие расстройства и нарушения в месте введения – очень часто утомляемость, повышение температуры тела, периферические отеки, часто Астения, озноб, гриппоподобное заболевание, редко Синдром системной воспалительной реакции. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований – очень часто снижение массы тела, повышение уровней АСТ, АЛТ, часто Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы, концентрации креатинина крови, нечасто повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинфосфокиназы, редко повышение активности трансаминаз, снижение свободного тироксина, повышение тиреостимулирующего гормона в крови. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляции – очень часто инфузионные реакции. Инфекции и инвазии нечасто пустулезная сыпь

Особые указания. Инфузионные реакции. У пациентов, получающих препарат БАВЕНСИО®, были зарегистрированы инфузионные реакции, часть из которых были тяжелыми. У пациентов следует контролировать появление симптомов и признаков инфузионных реакций, в том числе повышения температуры тела, озноба, покраснения кожи, снижения артериального давления, одышки, свистящего дыхания, боли в спине, боли в животе и сыпи. При развитии инфузионных реакций 3–ей и 4–ой степени тяжести следует прекратить инфузию и отменить препарат БАВЕНСИО®. Иммуноопосредованные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций на фоне приема препарата БАВЕНСИО® были обратимыми и прекращались после кратковременного или длительного прерывания терапии препаратом БАВЕНСИО®, применения кортикостероидов и/или поддерживающей терапии.

Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бавенсио®. Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35, Тел.: +7(495) 937 33 04, Факс: +7(495) 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru.

(Variation № 3 29.07.2021 SmPC ver 20 June 2019. (CCDS 5.0)).

RU-AVEBL-00207

Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт».

Авторские права на настоящие материалы принадлежат ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Перепечатка материалов и использование их в любой форме возможны только с письменного разрешения ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Несмотря на то, что содержание данного репринта было тщательно проверено, ни издатели, ни их партнеры не несут какой-либо ответственности или обязательств за актуальность предоставленной информации, за любые описки, пропуски или опечатки в оригинальном тексте или переводе, как и за любые вызванные этим последствия. Перед тем как предписывать препарат, следует ознакомиться с действующими инструкциями по применению.

Достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) в режиме поддерживающей терапии у пациентов с местно-распространённой и метастатической уротелиальной карциномой (УК) в первой линии¹

В ФОКУСЕ ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

23,8 МЕСЯЦА

мОВ
БАВЕНСИО® + НПТ*



15,0 МЕСЯЦЕВ

мОВ
ТОЛЬКО НПТ*

Краткая инструкция БАВЕНСИО®

РУ: ЛП-005886. МНН: Авелумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав.** 1 флакон содержит действующее вещество: авелумаб 200,0 мг, вспомогательные вещества: D-маннитол, ледяная уксусная кислота, полисорбат 20, натрия гидроксид, вода для инъекций. **Показания к применению:** Монотерапия у взрослых ранее леченных пациентов с метастатической карциномой Меркеля (МКМ); В комбинации с акситинибом в качестве терапии первой линии при распространенном почечно-клеточном раке у взрослых; В качестве монотерапии для поддерживающей терапии первой линии взрослых пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой (УК), заболевание которых не прогрессировало при индукционной химиотерапии первой линии на основе платины. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату БАВЕНСИО® или любому компоненту препарата в анамнезе; Детский возраст до 18 лет; Нарушение функции почек и печени тяжелой степени тяжести. **Способ применения и дозы.** Терапия должна назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний. Рекомендуемая доза препарата БАВЕНСИО® при монотерапии составляет 800 мг внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели. Применение препарата БАВЕНСИО® следует продолжать в соответствии с рекомендуемой схемой до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых токсических эффектов. Рекомендуемая доза в комбинации с препаратом акситиниб – 800 мг препарата БАВЕНСИО® внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели и 5 мг препарата акситиниб внутрь 2 раза в сутки (с интервалом между приемами 12 часов) вне зависимости от приема пищи, до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых токсических эффектов. Для получения информации о способе применения и дозе акситиниба – см. инструкцию по применению акситиниба. **Премедикация.** Перед первыми 4 инфузиями препарата БАВЕНСИО® пациенту следует провести премедикацию антигистаминными средствами и парацетамолом. Если четвертая инфузия завершается без развития инфузионных реакций, премедикация перед введением последующих доз назначается по усмотрению врача. **Коррекция дозы.** Повышение или снижение дозы препарата БАВЕНСИО® не рекомендуется. С учетом индивидуальной безопасности и переносимости возможна задержка введения очередной дозы препарата или прерывание лечения. **Побочное действие.** НР у пациентов, получавших терапию препаратом БАВЕНСИО® в ходе клинических исследований. Следующие побочные явления отмечались часто ($\geq 10\%$) и очень часто ($\geq 10\%$): **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы** – очень часто анемия, часто лимфопения, тромбоцитопения, нечасто эозинофилия. **Нарушения со стороны иммунной системы** – нечасто Реакция гиперчувствительности, лекарственная реакция гиперчувствительности, редко анафилактическая реакция, реакция гиперчувствительности I типа. **Нарушения со стороны эндокринной системы** – часто гипотиреоз, гипертиреоз, нечасто надпочечниковая недостаточность, аутоиммунный гипотиреоз, тиреоидит, аутоиммунный тиреоидит, редко острая недостаточность коры надпочечников*, недостаточность функции гипофиза. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания** – очень часто снижение аппетита, часто гипонатриемия, нечасто гипергликемия, часто сахарный диабет, сахарный диабет 1 типа. **Нарушения со стороны нервной системы** – часто головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, нечасто головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, редко синдром Гийена-Барре, синдром Миллера-Фишера. **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы**, часто гипертензия, нечасто гиперемия кожи, гипотензия, редко миокардит. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** – очень часто кашель, одышка, часто пневмония, редко интерстициальная болезнь лёгких. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта** – очень часто Тошнота, диарея, запор, рвота, боль в животе, часто колит, кишечная непроходимость, редко панкреатит, аутоиммунный колит, энтероколит, аутоиммунный панкреатит, энтерит, проктит. **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей** – нечасто аутоиммунный гепатит, редко острая печеночная недостаточность, печеночная недостаточность, гепатит, гепатотоксичность. **Реакции со стороны кожи или подкожных тканей** – часто сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь, сухость кожи, нечасто экзема, дерматит, зудящая зудящая сыпь, псориаз, сыпь, эритематозная сыпь, эритема, генерализованная сыпь, пятнистая сыпь, папулезная сыпь, редко мультиформная эритема, гемморрагическая сыпь, витилиго, генерализованный зуд, эксфолиативный дерматит, пемфигоид, псориазоподобный дерматит, медикаментозная сыпь, красный плоский лишай. **Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани** – очень часто, боль в спине, артралгия, часто миалгия, часто миозит, ревматоидный артрит, редко артрит, полиартрит, олигоартрит. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** – нечасто почечная недостаточность, нефрит, редко тубулоинтерстициальный нефрит. **Общие расстройства и нарушения в месте введения** – очень часто утомляемость, повышение температуры тела, периферические отеки, часто Астенция, озноб, гриппоподобное заболевание, редко Синдром системной воспалительной реакции. **Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований** – очень часто снижение массы тела, повышение уровня АСТ, АЛТ, часто Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы, концентрации креатинина в крови, нечасто повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинфосфокиназы, редко повышение активности трансаминаз, снижение свободного тироксина, повышение тиреостимулирующего гормона в крови. **Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций** – очень часто инфузионные реакции. **Инфекции и инвазии** нечасто пустулезная сыпь. **Особые указания.** Инфузионные реакции. У пациентов, получающих препарат БАВЕНСИО®, были зарегистрированы инфузионные реакции, часть из которых были тяжелыми. У пациентов следует контролировать появление симптомов и признаков инфузионных реакций, в том числе повышения температуры тела, озноба, покраснения кожи, снижения артериального давления, одышки, свистящего дыхания, боли в спине, боли в животе и сыпи. При развитии инфузионных реакций 3-й и 4-й степени тяжести следует прекратить инфузию и отменить препарат БАВЕНСИО®. Иммуноопосредованные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций на фоне приема препарата БАВЕНСИО® были обратимыми и прекращались после кратковременного или длительного прерывания терапии препаратом БАВЕНСИО®, применения кортикостероидов и/или поддерживающей терапии. **Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бавенцио®.** **Претензии потребителей и информация о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валуева, д. 35, Тел.: +7 (495) 937 33 04, Факс: +7 (495) 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru (Variation № 3 29.07.2021 SmPC ver 20 June 2019. (CCSD 5.0)).

1. Powles T., et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): long-term follow up results from the JAVELIN Bladder 100 trial. Journal of Clinical Oncology 40, no. 6_suppl (Feb 20, 2022) 487-487