

# **Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое сравнительное исследование фармакокинетики, безопасности, иммуногенности и эффективности в параллельных группах препарата MIT-002 и препарата Китруда® у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различной локализации**

## **Критерии включения в клиническое исследование.**

Для участия в данном исследовании пациенты должны соответствовать всем нижеперечисленным критериям включения:

1. Наличие подписанного и датированного Информированного согласия пациента на участие в исследовании.
2. Мужчины и женщины в возрасте  $\geq 18$  лет.
3. Гистологически и/или цитологически подтвержденный диагноз распространенного онкологического заболевания:
  - местнораспространенный неоперабельный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ):
    - стадия IIIВ, IIIC или IV согласно Международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (от Tumor, Nodus и Metastasis) (8-е издание, 2017);
    - отсутствие активирующих мутаций гена EGFR или трансформационных изменений гена ALK;
    - экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках  $\geq 50\%$ .
  - местнораспространенная неоперабельная или метастатическая меланома кожи:
    - стадия III или IV согласно Международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (от Tumor, Nodus и Metastasis) (8-е издание, 2017).
4. Наличие показаний к проведению первой линии противоопухолевой терапии в режиме монотерапии пембролизумабом в дозе 200 мг в/в каждые 3 недели (21 день).
5. Отсутствие показаний или наличие противопоказаний к хирургическому и/или лучевому лечению.
6. Статус функционального состояния по шкале ECOG на момент проведения скрининга — от 0 до 1.
7. Ожидаемая продолжительность жизни не менее 3 месяцев.
8. Наличие по крайней мере одного измеряемого опухолевого очага согласно критериям оценки RECIST 1.1.
9. Масса тела от 60 до 90 кг на скрининге.
10. Адекватная гематологическая картина на момент проведения скрининга, определяемая следующими критериями:
  - абсолютное количество нейтрофилов  $\geq 1,5 \times 10^9$  /л;
  - количество тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9$  /л;
  - гемоглобин  $\geq 90$  г/л (без переливания в течение 14 дней до рандомизации).
11. Адекватная функция печени на момент проведения скрининга, определяемая следующими критериями:
  - общий билирубин  $\leq 1,5 \times$  ВГН (верхняя граница нормы) (при наличии диагностированного синдрома Жильбера  $\leq 3 \times$  ВГН);
  - уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)  $< 3 \times$  ВГН (при наличии метастазов в печени  $< 5 \times$  ВГН);
  - уровень щелочной фосфатазы (ЩФ)  $< 3 \times$  ВГН (при наличии метастазов в печени и/или в костях  $< 5 \times$  ВГН).
12. Адекватная функция почек на момент проведения скрининга, определяемая следующими критериями:

• сывороточный креатинин  $\leq 1,5 \times \text{ВГН}$  или клиренс креатинина  $\geq 50$  мл/мин при уровне сывороточного креатина  $> 1,5 \times \text{ВГН}$ .

Клиренс креатинина (CrCl) должен рассчитываться в соответствии с локальными стандартами.

Если локальные рекомендации отсутствуют, CrCL следует рассчитывать с помощью метода Кокрофт-Голга:  $\text{CrCl} = ((140 - \text{возраст}) * \text{вес (кг)} * (0,85 \text{ только для женщин})) / (72 * \text{креатинин (мг/дл)})$ .

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) также может использоваться вместо креатинина или CrCL.

13. Нормальные значения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) по данным оценки на скрининге. По усмотрению исследователя, если уровень ТТГ не находится в пределах нормы, пациент может быть включен в исследование, если уровни Т3 и свободного Т4 находятся в пределах нормы.

14. Международное нормализованное отношение (МНО) и активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ)  $\leq 1,5 \times \text{ВГН}$  по данным оценки на скрининге, если пациент не получает антикоагулянтную терапию. Пациенты, получающие антикоагулянтную терапию, должны находиться на стабильном режиме приема антикоагулянтов и иметь МНО не выше целевого терапевтического диапазона в течение 14 дней перед введением первой дозы исследуемого препарата.

15. Согласие на соблюдение адекватных методов контрацепции на период участия в исследовании и в течение 6 месяцев после введения последней дозы препарата исследования.

#### **Критерии не включения в клиническое исследование.**

Пациенты не могут быть включены в исследование, если присутствует хотя бы один из следующих критериев:

1. Повышенная чувствительность к пембролизумабу или к любым компонентам препаратов исследования, к другим рекомбинантным человеческим или приближенным к человеческим, гуманизированным или мышинным моноклональным антителам, препаратам иммуноглобулинов.
2. Диагноз мелкоклеточной карциномы легкого.
3. Неконтролируемое образование злокачественного плеврального выпота (например, рецидивирующий выпот, который возникает несмотря на дренаж плевральной полости или прием склерозирующих препаратов).
4. Радиологические или клинические данные о наличии признаков инвазии опухоли в кровеносные сосуды или о ее расположении вблизи крупных сосудов, которые, по мнению исследователя, могут иметь риск кровотечения.
5. Наличие в анамнезе системной противоопухолевой терапии по поводу распространенного неоперабельного, рецидивирующего или метастатического онкологического заболевания – меланомы или НМРЛ (неoadъювантная или адъювантная химиотерапия в анамнезе допускается при условии завершения терапии не менее чем за 6 недель до рандомизации).
6. Предшествующая терапия моноклональными антителами и/или молекулярная таргетная терапия.
7. Лучевая терапия в течение 4 недель до рандомизации (опухолевые очаги, расположенные в ранее облученной области или в области, подвергавшейся воздействию другой локорегионарной терапии, не рассматриваются в качестве измеряемых очагов, за исключением случаев выявления прогрессии в таком очаге).

8. Метастазы в центральную нервную систему и/или канцероматозный менингит. Допускается участие в исследовании пациентов с метастазами в головном мозге только при условии, что данные метастазы были адекватно пролечены с использованием только радиотерапии и/или хирургического вмешательства и стабильны по данным визуализирующих методов исследования.
9. Наличие иного, кроме текущего основного заболевания (меланомы или НМРЛ), злокачественного новообразования в течение последних 5 лет, за исключением злокачественных опухолей, поддающихся лечению посредством локальной терапии, с достигнутой полной ремиссией и отсутствием необходимости в дополнительной терапии, такие как базальный или плоскоклеточный рак кожи, карцинома *in situ* шейки матки или молочной железы, или поверхностный рак мочевого пузыря.
10. Увеальная меланома или меланома слизистых оболочек.
11. Активные, известные или подозреваемые аутоиммунные расстройства (к участию допускаются пациенты с сахарным диабетом 1 типа или гипотиреозом, которым требуется только заместительная гормональная терапия, и пациенты с кожными заболеваниями [витилиго, алопеция или псориаз], не требующими системной терапии).
12. Наличие в анамнезе интерстициального заболевания легких или (неинфекционного) пневмонита, требующего терапии глюкокортикоидами, или пневмонит на момент включения в исследование.
13. Предшествующая системная стероидная терапия (преднизолон в дозе 10 мг или эквивалент) или применение любых других препаратов с иммунодепрессивным действием в течение 14 дней до рандомизации (в период исследования допускается применение глюкокортикостероидов для лечения НЯ).
14. Неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление: систолическое > 150 мм рт.ст. и/или диастолическое > 100 мм рт.ст.) на фоне гипотензивной терапии, наличие гипертонического криза или гипертонической энцефалопатии.
15. Любое из следующих событий в течение 6 месяцев до начала скрининга:
- Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия.
  - Клинически значимое/неконтролируемое нарушение сердечного ритма.
  - Тромбоэмболия легочной артерии.
  - Застойная сердечная недостаточность (ЗСН) в анамнезе (функциональный класс II или выше согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [NYHA]).
  - Шунтирование коронарных/периферических артерий.
  - Инсульт или транзиторная ишемическая атака.
  - Желудочно-кишечные кровотечения и/или кровохарканье или кровавая рвота ( $\geq 1/2$  чайной ложки крови), или любые другие случаи массивных кровотечений.
16. Пациенты с сопутствующим острым или хроническим вирусным гепатитом В или С по результатам анализов на скрининге (т.е. положительный результат анализа на HBsAg, анти-HBc или антитела к вирусу гепатита С [HCVAb]). Пациенты с положительным результатом анализа на антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В (анти-HBs), но с отрицательным результатом анализа на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) и антитела к ядерному антигену вируса гепатита В (анти-HBc) могут быть включены в исследование.
17. Диагностированный синдром приобретенного иммунодефицита или наличие серопозитивных реакций на ВИЧ. Положительный результат анализа на сифилис на скрининге.

18. Инфекционные заболевания, требовавшие терапии или системного применения антибиотиков менее чем за 14 дней до рандомизации.
19. Подтвержденная коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, в течение 8 недель до периода скрининга. Любая другая острая системная инфекция в течение 4 недель до введения первой дозы препарата исследования. В зависимости от эпидемиологической обстановки в РФ, в соответствии с правилами посещения исследовательского центра, исследователем могут быть проверены результаты теста ПЦР к РНК коронавируса SARS-CoV-2, проведенного не ранее чем за 3 дня до посещения/визита.
20. Вакцинация живыми или ослабленными вакцинами за 12 недель до введения первой дозы препарата исследования, либо запланированная вакцинация живыми или ослабленными вакцинами во время исследования. Допускается получение убитой/инактивированной вакцины.
21. Наличие в настоящее время или в анамнезе других сопутствующих тяжелых и/или неконтролируемых медицинских заболеваний, которые, согласно суждению исследователя, являются противопоказанием для участия пациента в клиническом исследовании, либо являются в достаточной степени клинически значимыми по мнению исследователя для того, чтобы повлиять на распределение в одну из групп, либо представляют собой возможный фактор, затрудняющий оценку безопасности и эффективности исследуемого препарата.
22. Беременность или грудное вскармливание.
23. Невозможность или нежелание соблюдения пациентом графика визитов и процедур исследования.
24. Участие в любом другом интервенционном клиническом исследовании лекарственного препарата или терапевтического устройства в течение 3 месяцев или  $5 t_{1/2}$ , в зависимости от того, какой период длиннее, до периода скрининга.
25. Анамнестические сведения о наркотической и/или лекарственной зависимости и/или токсикомании, текущие признаки алкогольного опьянения. Прием более чем 5 порций алкогольных напитков в неделю или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами. Одной порцией алкогольного напитка считать 360 мл пива, 120 мл вина или 30 мл крепкого алкогольного напитка.
26. Пациенты, признанные судом как недееспособные и находящиеся на попечительстве.
27. Пациенты, являющиеся работниками исследовательского центра, работниками Спонсора или привлеченной КИО, врач-исследователь или его близкие родственники.
28. Любые другие медицинские или психиатрические состояния, затрудняющие, по обоснованному мнению, врача-исследователя, участие пациента в исследовании. В том числе затрудненность введения препарата исследования (напр., сложность доступа к венам пациента).