

Эффективность, изменившая представление о химиотерапии



Кселода достоверно увеличивает выживаемость больных раком желудка и колоректальным раком^{1,2}



Кселода продлевает жизнь пациенток с раком молочной железы независимо от HER-2 статуса^{3,4}



Пероральный прием Кселоды позволяет пациентам вести независимый образ жизни⁵⁻⁷



¹ Cunningham D, et al. N Engl J Med 2008; 358: 36–46 (REAL2).

² Twelves C, et al. Proc ASCO GI 2008; Abstract 274 (X-ACT).

³ Stockler MR, et al. J Clin Oncol 2007; 25(Suppl. 18): 39s (Abst 1031).

⁴ von Minckwitz G, et al. ESMO 2008 (Abst 1330).

⁵ Liu G, et al. J Clin Oncol 1997; 15: 110–5.

⁶ Findlay M, et al. Ann Oncol 2008; 19: 212–22.

⁷ Wojtacki J, et al. Eur J Cancer 2006; 4(Suppl. 2):159 (Abst 381).

Информация предназначена для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

Кселода® (капецитабин). Р.с. № UA/5142/01/01, UA/5142/01/02 от 09.08.2011 г.

Состав. 1 таблетка содержит 150 мг или 500 мг капецитабина. **Лекарственная форма.**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.**

Антиопластические средства. Антиметаболиты. **Код АТС** L01B C06. **Показания.** Рак

молочной железы: местный распространенный или метастатический рак молочной

железы в сочетании с доцетакселом после неэффективной химиотерапии, включающей

препараты антрациклинового ряда; местный распространенный или метастатический рак

молочной железы после неэффективной химиотерапии, включающей таксан и препараты

антрациклинового ряда, или при наличии противопоказания к терапии антрациклинами.

Рак ободочной кишки, колоректальный рак: рак ободочной кишки в адьювантной терапии;

препарат первого ряда для лечения колоректального рака с метастазами. Рак пищевода и

желудка. **Противопоказания.** Тяжелые, в том числе неожиданные реакции на лечение

фторпиримидинами. Гиперчувствительность к капецитабину или любому компоненту

препарата или фторурацилу. Известный дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы.

Тяжелая лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. Тяжелые нарушения функции

печени. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин).

Одновременный прием соривудина или его структурных аналогов типа бривудина.

Побочные реакции. Наиболее частыми и / или клинически значимыми побочными

реакциями, связанными с лечением, были реакции со стороны ЖКТ (диарея, тошнота,

рвота, боль в животе, стоматит), ладонно-подошвенный синдром (ладонно-подошвенная эритродизестезия), слабость, астения, анорексия, кардиотоксичность, прогрессирование нарушения функции почек у пациентов с почечной недостаточностью, тромбоз / эмболия. Вероятные: инфекции и инвазии — герпес (вирусная инфекция), назофарингит, инфекции нижних дыхательных путей; сепсис, инфекции мочевых путей, целлюлит (воспаление рыхлой клетчатки), тонзиллит, фарингит, кандидоз ротовой полости, грипп, гастроэнтерит, грибковая инфекция, инфекция, абсцесс зубов; доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования — липома; со стороны системы крови и лимфатической системы — анемия, нейтропения; фебрильная нейтропения, панцитопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, увеличение международного нормализованного отношения (МНО) / увеличение протромбинового времени; со стороны иммунной системы — реакции повышенной чувствительности; со стороны обмена веществ, метаболизма — анорексия, дегидратация, снижение аппетита, уменьшение массы тела и др., психические расстройства — бессонница, депрессия и др.; неврологические расстройства — головная боль, заторможенность, головокружение, парестезии, изменение вкуса и др., со стороны органа зрения — слезоточивость, конъюнктивит, раздражение органа зрения, снижение остроты зрения, диплопия; со стороны органа слуха — головокружение, боль в ушах; кардинальные нарушения — нестабильная стенокардия, стенокардия, ишемия миокарда, фибрилляция предсердий, аритмия, тахикардия, синусовая тахикардия, сердцебиение и др.; сосудистые расстройства — тромбоз глубоких вен, артериальная гипертензия, петехии, артериальная гипотензия, периферическое ощущение

холода, тромбоз; со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения — одышка, носовые кровотечения, кашель, ринорея; легочная эмболия, пневмоторакс, кровохарканье, астма, одышка при физической нагрузке; со стороны ЖКТ — диарея, рвота, тошнота, стоматит, боль в животе, желудочно-кишечные кровотечения, запоры, боли в верхних отделах живота, диспепсия, метеоризм, сухость во рту и др.; со стороны гепатобилиарной системы — гипербилирубинемия, отклонение уровня функциональных печеночных тестов; желтуха; со стороны кожи и подкожной клетчатки — ладонно-подошвенный синдром; сыпь, алопеция, эритема, сухость кожи, зуд, гиперпигментация кожи, макулярная сыпь, шелушение кожи, дерматит, нарушение пигментации, нарушения со стороны ногтей и др., со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани — боль в конечностях, боль в спине, артралгия, отек суставов, боль в костях, боль лица, ригидность опорно-двигательной системы, слабость в мышцах; со стороны мочевыделительной системы — гидронефроз, недержание мочи, гематурия, никтурия, повышение уровня креатинина и др. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 30 °С в недоступном для детей месте. **Упаковка.** 10 таблеток по 150 мг или 500 мг в блистере, 6 блистеров с таблетками по 150 мг (60 таблеток) или 12 блистеров с таблетками по 500 мг (120 таблеток) в картонной упаковке. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Продукт Рош С.А. де С.В., Виа Исидро Фабела, Норте 1536-В, СР 50030 Кол. Парк Индустриал, Толука, шт. Мексика, Мексика для Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Вурмисверг СН-4303 Кайсерсгуст, Швейцария. **Полная информация о лекарственном препарате содержится в инструкции по медицинскому применению. Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией.**

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ БЕВАЦИЗУМАБА И КАПЕЦИТАБИНА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Компания «Roche» представила результаты исследования III фазы AVEX — первого клинического исследования, специально спланированного для проспективной оценки эффективности и безопасности бевацизумаба у пациентов пожилого возраста (>70 лет) с метастатическим колоректальным раком. В исследовании достигнута первичная конечная точка: при комбинированном назначении препаратов бевацизумаба и капецитабина (Кселода®) выживаемость без прогрессирования была значительно выше по сравнению с таковой при монотерапии капецитабином.

Полученные результаты исследования III фазы AVEX являются клинически значимыми, поскольку, с одной стороны, большинство пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) — люди пожилого возраста, а с другой — на сегодня практически отсутствуют доказательные данные, которые бы свидетельствовали об эффективности стандартных методов лечения в этой возрастной популяции, так как в клинических исследованиях при мКРР больные данной группы представлены недостаточно [1].

Как отметил гематолог-онколог клиники Шарль-Ле Муэн, профессор Бенуа Самсон (Канада), в исследовании AVEX установлено, что пациентам с мКРР в возрасте 70 лет и старше с помощью комбинации бевацизумаб + капецитабин можно значительно продлить жизнь без прогрессирования заболевания. Результаты исследования имеют огромную практическую значимость и доказывают, что в этой возрастной группе еще есть резерв для улучшения результатов.

Основные результаты исследования AVEX представлены на Симпозиуме по гастроинтестинальным злокачественным новообразованиям (Gastrointestinal Cancer Symposium), организованном Американским обществом клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology — ASCO) 24–26 января 2013 г. в Сан-Франциско (США) [2]. Установлено, что бевацизумаб в комбинации с химиотерапией капецитабином снижает риск прогрессирования рака на 47% по сравнению с одной химиотерапией (относительный риск — ОР— 0,53; $p < 0,001$). У пациентов пожилого возраста с мКРР, получавших комбинацию бевацизумаб + капецитабин, выживаемость без прогрессирования увеличивалась

на 4 мес по сравнению с таковой у больных, которым проводили только химиотерапию (9,1 vs 5,1 мес соответственно; $p < 0,001$).

Результаты исследования AVEX согласуются с предыдущими анализами в подгруппах, продемонстрировавшими, что у пациентов пожилого возраста с мКРР бевацизумаб в комбинации со стандартной химиотерапией может улучшать выживаемость [3–9].

У пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией капецитабином, медиана общей выживаемости составила 20,7 мес по сравнению с 16,8 мес в группе только химиотерапии (ОР=0,79; $p=0,182$).

Комбинация бевацизумаб и капецитабин обеспечивала значительно более высокую частоту ответа опухоли (19,3% по сравнению с 10,0% при лечении только капецитабином).

Бевацизумаб в целом хорошо переносился, и его профиль безопасности не отличался от такового в других исследованиях при мКРР.

Барри Стайн, президент Канадской ассоциации по колоректальному раку, подчеркнул, что больным пожилого возраста с колоректальным раком в поздних стадиях часто отказывают в лечении на основании одного только возраста. Результаты исследования AVEX открывают новые возможности в терапии таких пациентов, позволяя еще больше отсрочивать прогрессирование заболевания. В исследовании установлено, что больные мКРР могут получать дополнительную пользу от назначения бевацизумаба даже в пожилом возрасте, что расширяет доступные для них варианты лечения.

ИССЛЕДОВАНИЕ AVEX

AVEX — международное рандомизированное открытое исследование III фазы, в котором оценивали

эффективность и безопасность препарата бевацизумаб в комбинации с химиотерапией препаратом Кселода® у пациентов пожилого возраста (>70 лет) с мКРР, которые не являлись оптимальными кандидатами на назначение комбинированной химиотерапии, включающей иринотекан или оксалиплатин. Больных рандомизировали для получения препарата Кселода® в монотерапии или в комбинации с препаратом бевацизумаб (7,5 мг/кг каждые 3 нед).

Участие в исследовании приняли 280 пациентов из 10 стран. Средний возраст на момент включения составил 76 лет (70–87 лет). Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость, частоту ответа опухоли и профиль безопасности. Исследование имело достаточную статистическую силу, чтобы продемонстрировать разницу в выживаемости без прогрессирования между группами терапии.

Колоректальный рак является второй ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований у мужчин и женщин в целом [10]. Несмотря на улучшение скрининга с целью ранней диагностики, ежегодно регистрируют более 600 тыс. случаев смерти, обусловленных колоректальным раком [11, 12].

Большинство пациентов с мКРР (около 70%) принадлежат к возрастной группе 65 лет и старше [1]. В то же время на сегодня практически отсутствуют клинические данные, которые бы подтверждали эффективность стандартных методов лечения в этой популяции, поскольку в клинических исследованиях такие больные были представлены недостаточно [1].

Основными методами лечения больных колоректальным раком являются хирургическое вмешательство, химиотерапия и биологическая терапия.

На ранних (локализованных) стадиях возможно полное излечение при условии, что опухоль может быть успешно удалена хирургически. Пациентам с поздними стадиями заболевания (мКРР) после операции, как правило, назначают химиотерапию (1-я линия терапии). Многие пациенты первоначально отвечают на химиотерапию, однако, к сожалению, в большинстве случаев после 1-й линии терапии заболевание прогрессирует, и больным может потребоваться назначение 2-й линии терапии. Высокая частота прогрессирования мКРР обуславливает необходимость разработки эффективных и хорошо переносимых методов долгосрочного контроля заболевания.

Опухоли >2 мм в диаметре нуждаются в независимом кровотоке для роста и развития. Образование новых кровеносных сосудов опухоли (ангиогенез) происходит за счет экспрессии опухолевыми клетками фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF), ключевого фактора роста опухоли. Бевацизумаб представляет собой антитело, специфически связывающее и блокирующее VEGF, что обеспечивает постоянный контроль над ростом опухоли. Таргетный механизм действия препарата бевацизумаб позволяет успешно комбинировать его с широким спектром химиотерапевтических препаратов и другими видами противоопухолевой терапии, практически не усиливая побочных эффектов этих видов лечения [13].

Благодаря препарату бевацизумаб антиангиогенная терапия в настоящее время стала одной из основ лечения рака. Более 1 млн пациентов уже получили терапию бевацизумабом. Обширная клиническая программа изучения препарата насчитывает более 500 активных клинических исследований применения данного препарата при терапии более 50 видов опухолей. В Украине бевацизумаб зарегистрирован для применения при таких злокачественных новообразованиях, как рак грудной железы, колоректальный рак, неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак, рак яичника.

Кселода® представляет собой высокоэффективный химиотерапевтический препарат для перорального применения, увеличивающий выживаемость пациентов как при монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми средствами. Эффективность препарата обусловлена его высокоселективным действием — капецитабин активируется и переходит в действующее вещество

флуороурацил под влиянием фермента тимидинфосфорилазы, концентрация которого значительно выше в клетках опухоли, что позволяет избежать поражения здоровых тканей организма. Благодаря таблетированной форме пациенты могут принимать препарат Кселода® в домашних условиях, что уменьшает количество их визитов в лечебные учреждения [14].

Препарат Кселода® лицензирован и представлен более чем в 100 странах мира. Опыт его успешного применения насчитывает свыше 10 лет, и на сегодня более 1,8 млн больных онкологического профиля отдали предпочтение лечению препаратом Кселода®. В Украине препарат Кселода® доступен с 2006 г., его применяют при раке грудной железы, раке пищевода и желудка, колоректальном раке.

Компания «Roche» входит в число ведущих компаний мира в фармацевтической отрасли и является лидером в области диагностики *in vitro* и гистологической диагностики онкологических заболеваний. Стратегия, направленная на развитие персонализированной медицины, позволяет компании производить инновационные препараты и современные средства диагностики, которые значительно продлевают и улучшают качество жизни пациентов. Являясь одним из ведущих производителей биотехнологических лекарственных препаратов, направленных на лечение больных онкологического профиля, а также с тяжелыми вирусными инфекциями, аутоиммунными воспалительными заболеваниями, нарушениями центральной нервной системы и обмена веществ, и пионером в области самоконтроля сахарного диабета, компания уделяет особое внимание вопросам сочетания эффективности своих препаратов и средств диагностики с удобством и безопасностью их применения у пациентов. Компания основана в 1896 г. в Базеле (Швейцария) и на сегодня имеет представительства в 150 странах мира и штат сотрудников более 80 тыс. человек. Инвестиции в исследования и разработки в 2011 г. составили более 8 млрд швейцарских франков, а объем продаж группы компаний «Roche» — 42,5 млрд швейцарских франков. Компании «Roche» полностью принадлежат «Genentech» (США) и контрольный пакет акций «Chugai Pharmaceutical» (Япония).

Дополнительную информацию о компании «Roche» можно получить на сайте www.roche.com.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up (2010) *Ann. Oncol.*, 21(suppl 5): v70–v77.
2. Cunningham D., Lang I., Lorusso V. et al. (2012) Bevacizumab (Bev) in combination with capecitabine (Cape) for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of a randomized international phase III trial (AVEX). *J. Clin. Oncol.*, 30 (suppl 34; abstr 337).
3. Kabbinnar F., Hurwitz H.I., Yi J. et al. (2009) Addition of Bevacizumab to Fluorouracil-Based First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Pooled Analysis of Cohorts of Older Patients From Two Randomized Clinical Trials. *J. Clin. Oncol.*, 27(2): 199–205.
4. Price T.J., Zannino D., Wilson K. et al. (2011) Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: a subgroup analysis from the AGITG MAX trial: an international randomised controlled trial of Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin C. *Ann. Oncol.*, 23: 1531–36.
5. Price T.J., Zannino D., Wilson K. et al. (2011) Outcome and dose intensity (DI) in the elderly subgroup of the AGITG MAX phase III trial of capecitabine (C), bevacizumab (B), and mitomycin C (M) in first-line metastatic colorectal cancer (CRC). *J. Clin. Oncol.*, 29(suppl; abstr 3621).
6. Kozloff M., Bekaii-Saab T.S., Bendell J.C. et al. (2011) Effectiveness of first- or second-line bevacizumab (BV) treatment (tx) in elderly patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) in ARIES, an observational cohort study (OCS). *J. Clin. Oncol.*, 29(suppl; abstr 3625).
7. Kozloff M., Berlin J., Flynn P.J. et al. (2010) Clinical Outcomes in Elderly Patients with Metastatic Colorectal Cancer Receiving Bevacizumab and Chemotherapy: Results from the BRiTE Observational Cohort Study. *Oncol.*, 78: 329–339.
8. Cassidy J., Saltz L.B., Giantonio B.J. et al. (2010) Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.*, 136: 737–43.
9. Kozloff M.F., Sugrue M.M., Purdie D.M. et al. (2008) Safety and Effectiveness of Bevacizumab and Chemotherapy in Elderly Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results from the BRiTE Observational Cohort Study. *J. Clin. Oncol.*, 26(suppl; abstr 454).
10. Canadian Cancer Society. www.cancer.ca. Accessed January 23, 2013.
11. WHO, IARC GLOBOCAN, Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 at <http://globocan.iarc.fr/>.
12. Edwards B.K., Ward E., Kohler B.A. et al. (2009) Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2006, Featuring Colorectal Cancer Trends and Impact of Interventions (Risk Factors, Screening, and Treatment) to Reduce Future Rates. *Cancer*, 116(3): 544–573.
13. Инструкция для медицинского применения препарата Авастин (приказ МЗ Украины № 205 от 15.03.2013 г.).
14. Инструкция для медицинского применения препарата Кселода® (приказ МЗ Украины № 490 от 09.08.2011 г.).

Публикация подготовлена редакцией журнала «Клиническая онкология»