

АВАСТИН

бевацизумаб

- Достовірно збільшує загальну виживаність^{1,2}
- Високий рівень відповіді у пацієнтів із первинно нерезектабельними ізольованими метастазами в печінку³
- Доведено ефективність у пацієнтів з пухлинами дикого типу KRAS⁴
- Має сприятливий профіль переносимості⁵



¹ E. Van Cutsem et al. *Annals of Oncology*, 2009; 20: 1842–1847

² M. Kozloff et al. *The Oncologist*, 2009; 14: 862–870

³ R. Wong et al. *European Journal of Cancer Supplements*, 2009; 7: 344

⁴ H. Hurwitz et al. *The Oncologist*, 2009; 14: 22–28

⁵ L. Saltz et al. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 2013–2019

ТОВ «Рош УКРАЇНА»
01030, Україна, Київ,
вул. Богдана Хмельницького, 19–21,
БЦ «Леонардо».
Тел.: +38 (044) 354-30-40,
факс: +38 (044) 354-30-41
www.roche.ua

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

АВАСТИН (бевацизумаб), Р.п. № 547/10-300200000 від 27.04.2010. Склад. 1 флакон з 4 мл концентрату для приготування розчину для інфузій містить 100 мг (25 мг/мл) бевацизумабу; 1 флакон з 16 мл концентрату для приготування розчину для інфузій містить 400 мг (25 мг/мл) бевацизумабу. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби, моноклональні антитіла. **Код АТС.** L01X C07. **Показання до застосування.** Метастатичний колоректальний рак. Місцєво-рецидивуючий чи метастатичний рак молочної залози. Розповсюджений нерезектабельний, метастатичний чи рецидивуючий неплоскоклітинний недрібноклітинний рак легень. Розповсюджений та/чи метастатичний нирково-клітинний рак: в якості першої лінії терапії в комбінації з інтерфероном альфа-2а. Злоякісна гліома (IV стадія за ВООЗ) — гліобластома. **Побічна дія.** Вкрай рідко спостерігалися такі найбільш серйозні побічні реакції: перфорація шлунково-кишкового тракту (ШКТ), крововилив, включаючи легеневі кровотечі/кровохаркання (частіше зустрічається у пацієнтів з недрібноклітинним неплоскоклітинним раком легень), артеріальна тромбоемболія. Підвищення артеріального тиску та розвиток протеїнурії, імовірно, має дозозалежний характер. Найбільш часто спостерігаються: артеріальна гіпертензія, слабкість або астенія, діарея та біль у животі. А також побічні реакції будь-якого ступеня важкості, які спостерігалися у пацієнтів, що отримували лише Авастин або комбіноване лікування з хіміотерапією: з боку серцево-судинної системи — артеріальна гіпертензія, артеріальна тромбоемболія (включаючи інфаркт міокарда, інсульт, транзиторну ішемічну атаку та інші артеріальні емболії), тромбоз глибоких вен, застоїна серцева недостатність, суправентрикулярна тахікардія, кровотеча; з боку системи кровотворення — лейкопенія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія; з боку ШКТ — біль у животі, діарея, запор, ректальна кровотеча, стоматит, кровоточивість ясен, перфорація ШКТ, кишкова непрохідність, нудота, блювання, шлунково-кишкова розлада; з боку органів дихання — легенева тромбоемболія, гіпоксія, носова кровотеча, задихка, риніт та інші. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до бевацизумабу або будь-якого іншого компонента препарату, до препаратів на основі клітин яєчників китайського хом'ячка або інших рекомбінантних людських або наближених до людських антитіл. Метастатичне ураження центральної нервової системи. Вагітність та період годування грудьми. Дитячий вік. Ниркова та печінкова недостатність (ефективність та безпека застосування не встановлені). **Умови зберігання.** Зберігати при температурі 2–8 °С в захищеному від світла і недоступному для дітей місці. Готовий розчин зберігати не більше 24 год при температурі 2–8 °С. Не заморожувати. Не струшувати. Невикористаний розчин, що залишився у флаконі, знищують, тому що він не містить консервантів. **Умови відпуску.** За рецептом. **Пакування.** Концентрат для приготування розчину для інфузій по 100 мг/4 мл та 400 мг/16 мл в скляних флаконах, закупорених пробкою з бутылкаучуку, обтиснуті алюмінієвими ковпачками та закриті пластмасовою кришкою, 1 флакон разом з інструкцією для медичного застосування в картонній упаковці. **Виробник.** Дженентек Інк., США для Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія. 1 ДНА Вей, південь Сан-Франциско CA 94080-4990, США; Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія, Грензахерштрассе 124, CH-4070 Базель, Швейцарія. **Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції для медичного застосування.**

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАКЛИТАКСЕЛА И БЕВАЦИЗУМАБА В КАЧЕСТВЕ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ HER2-НЕГАТИВНОГО РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Представлены результаты применения бевацизумаба и паклитаксела в качестве первой линии терапии HER2-негативного метастатического рака грудной железы. Медиана общей выживаемости составила 12,3 мес (4,6–44,8 мес), выживаемости без прогрессирования — 8,1 мес (2,3–33,2 мес). Данные проведенного исследования подтвердили высокую эффективность и допустимую токсичность бевацизумаба и паклитаксела при применении в первой линии терапии метастатического рака грудной железы.

ВВЕДЕНИЕ

Первым рандомизированным исследованием, в котором продемонстрировано, что добавление бевацизумаба (моноклональное IgG1-антитело, ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF), анти-VEGF) к паклитакселу позволяет достичь преимуществ в таких аспектах, как ответ на терапию и выживаемость без прогрессирования, по сравнению с применением паклитаксела в монорежиме, является E2100 [1]. В данном исследовании показана возможность увеличения медианы выживаемости без прогрессирования при проведении комбинированной терапии с 5,8 до 11,3 мес. Впоследствии эффективность схемы таксаны — бевацизумаб оценена в рандомизированном исследовании AVADO (Avastin and Docetaxel) [2]. Так, применение в качестве первой линии терапии доцетаксела и бевацизумаба позволило достичь медианы выживаемости без прогрессирования, равной 10,0 мес, в то же время при использовании схемы доцетаксел — плацебо данный показатель составляет 8,1 мес.

В рандомизированном исследовании III фазы RIBBON-1 [3] также продемонстрированы результаты, свидетельствующие об эффективности первой линии терапии, которая основывается на применении бевацизумаба, в лечении больных метастатическим раком грудной железы (мРГЖ). Информация, полученная в этом исследовании, подтверждает данные о существенном клиническом эффекте анти-VEGF-терапии. При мРГЖ ее комбинирование с химиотерапией ассоциировано лишь с небольшим увеличением выраженности побочных реакций III–IV степени [4].

Профиль безопасности содержащих бевацизумаб режимов в дальнейшем изучен в большом открытом исследовании [5], в котором описаны сходные побочные реакции и их степень влияния на состояние здоровья пациентов. В данной работе сообщается о результатах применения бевацизумаба и паклитаксела в качестве первой линии терапии больных с HER2-негативным мРГЖ и безопасности для пациенток, которые получают этот вид лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с февраля 2009 г. по август 2011 г. во Флорентийском университете (Италия) 62 больные с мРГЖ получили лечение бевацизумабом и паклитакселом в качестве первой линии химиотерапии. Пациентки, у которых проведена предварительная адъювантная гормональная терапия или адъювантная химиотерапия, из исследования не исключались. У всех больных применены паклитаксел в дозе 90 мг/м² в 1-й; 8-й и 15-й дни и бевацизумаб в дозе 10 мг/кг внутривенно в 1-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла. После 6 циклов комбинированной терапии в качестве поддерживающего лечения пациентки получали бевацизумаб каждые 3 нед в дозе 15 мг/кг до прогрессирования заболевания или неприемлемых проявлений токсичности.

Первичными конечными точками для анализа были выживаемость без прогрессирования и профиль безопасности режима терапии. Выживаемость без прогрессирования рассчитывали с 1-го дня проведения терапии до прогрессирования заболевания или наступления смерти пациента по любой причине. Токсичность терапии оценивали согласно Общим терминологическим критериям побочных

Адрес:
ООО «Рош Украина»
БЦ «Леонардо»
01030, Киев, ул. Б. Хмельницкого, 19–21

Ключевые слова: метастатический рак грудной железы, бевацизумаб, паклитаксел, химиотерапия.

реакций CTCAE v. 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Вторичные конечные точки анализа включали частоту объективного ответа, определяемую с помощью критерия оценки ответа при лечении солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors — RECIST), время до констатации отсутствия эффекта терапии, а также общую выживаемость.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст больных составлял 46 лет (диапазон 29–77 лет). Пациенток в период менопаузы было 38 (61,3%), постменопаузы — 27 (38,7%). Опухоль соответствовала размерам T1–T2 у 55 (88,7%) больных, у остальных 7 (11,3%) диагностировали стадию T3–T4. Метастазы в лимфоузлах присутствовали у 44 (71,0%), из них поражение 1–3 лимфоузлов зафиксировано у 15 (24,2%) больных, более 3 — у 29 (46,85) пациенток. Эстрогенопозитивные опухоли отмечены у 42 (67,7%) пациенток, у 20 (32,3%) диагностирован трижды негативный РГЖ. Опухоли низкой степени дифференциации отмечены у 33 (53,2%) пациенток, G1–G2 — у 29 (46,8). Оценен 281 цикл терапии (в среднем 9 циклов) [6].

В ходе лечения первичного РГЖ у всех пациенток проведено оперативное вмешательство. Из них у 40 (64,5%) — органосохраняющую операцию, у остальных 22 (35,5%) — радикальную. Лучевую терапию получили 45 (72,6%) пациенток, гормонотерапию — 41 (66,1%) больная. Химиотерапию ранее проводили у 51 (82,3%) больной, из них режимы, содержащие таксаны, получили 14 (22,6%) женщин. У 12 (19,4%) пациенток отдаленные метастазы развились в течение 1 года после первичного лечения. Метастазы в кости отмечены у 19 (30,6%) больных, во внутренние органы — у 43 (69,4%) пациенток [6].

Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 14,1 мес (диапазон 4,6–44,8 мес), при этом его отмечали у 42 (67,8%) пациенток. По причине неприемлемой токсичности лечение было прекращено у 10 (16,1%) пациенток. Медиана общей выживаемости составила 12,3 мес (4,6–44,8 мес), выживаемости без прогрессирования — 8,1 мес (2,3–33,2 мес), времени до констатации отсутствия эффекта терапии — 8,4 мес (2,3–33,2 мес). В контрольной точке — 6 мес, общий ответ на терапию составил 71%, включая полный ответ в 4% случаев. Режим лечения переносился пациентками удовлетворительно, профиль безопасности в целом сопоставим с описанными в литературе данными о комбинированной терапии бевацизумабом и паклитакселом. Летальные случаи, связанные с применением препаратов, отсутствовали.

Побочные реакции отмечены у 38 (61,3%) больных, из них у 22 (35,5%) — III–IV степени. Наиболее частой побочной реакцией была сенсорная нейропатия (14 (22,6%) пациенток), второй по частоте — артериальная гипертензия, отмеченная у 8 (12,9%) больных [6].

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток с метастатическим HER2-негативным РГЖ монотерапия таксанами или применение схем, содержащих таксаны, являются оптимальными в первой линии терапии [7]. Выявлено, что, помимо цитотоксических свойств, паклитаксел проявляет также антиангиогенную активность [8, 9]. Экспериментально доказано, что бевацизумаб способствует повышению концентрации паклитаксела [10] в опухолевых клетках с помощью уменьшения проницаемости сосудов при сочетании введений этих препаратов. В то же время биологическое взаимодействие бевацизумаба и паклитаксела, предположительно, приводит к синергическому антиангиогенному эффекту [11]. В исследовании Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2100 [1] продемонстрировано, что добавление бевацизумаба к паклитакселу в качестве первой линии терапии мРМЖ увеличивает практически в 2 раза частоту ответа и время до прогрессирования заболевания. При проведении комбинированной терапии отмечали существенное повышение выживаемости без прогрессирования. Так, при монотерапии паклитакселом данный показатель составил 5,8 мес, а при комбинировании паклитаксела с бевацизумабом — 11,3 мес, однако достоверного повышения общей выживаемости при сравнении монотерапии и комбинированной терапии (медиана 25,2 и 26,7 мес соответственно) не выявлено.

В опубликованном метаанализе, проведенном A. Valachis и соавторами [12], подтверждено, что добавление бевацизумаба к различным химиотерапевтическим агентам первой линии терапии мРМЖ существенно повышает выживаемость без прогрессирования. Влияние комбинированной терапии на замедление прогрессирования опухолевого процесса выявлено во многих подгруппах и было независимо от гормон-рецепторного статуса или применения таксанов в неoadъювантном режиме. В большом открытом исследовании ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) [13], включавшем анализ состояния 325 пациенток, получавших лечение по схеме бевацизумаб в комбинации с еженедельным применением паклитаксела, медиана времени до прогрессирования заболевания составила 10,6 мес.

Результаты, полученные в исследовании L. Livi и соавторов [6], подтверждают

клинический эффект, продемонстрированный в более масштабных рандомизированных исследованиях, в которых анализировали схемы лечения, включающие бевацизумаб и таксан-содержащую химиотерапию. Данные о выживаемости без прогрессирования, по результатам исследования L. Livi и соавторов [6], укрепляют мнение о высокой активности бевацизумаба в комбинации с еженедельным применением паклитаксела.

Согласно докладу L. Livi и соавторов [6], пациентки переносили такой режим терапии удовлетворительно, а данные о профиле безопасности были сопоставимы с ранее опубликованными статьями, посвященными комбинированной терапии бевацизумабом и паклитакселом. Смертельные случаи, связанные с лечением, отсутствовали. В то же время новых данных о безопасности применения бевацизумаба не опубликовано. Частота проявлений побочных реакций при получении бевацизумаб-содержащей терапии в целом была очень сходной с таковой, показанной в исследовании E2100 [1].

По результатам метаанализа [14], включавшего 3,784 тыс. пациенток с мРМЖ, показано, что добавление бевацизумаба к химиотерапии ассоциировано с повышением риска развития протеинурии, гипертензии, дисфункции левого желудочка, а также геморрагических синдромов. Вместе с тем достоверной связи с летальными случаями, фебрильной нейтропенией, гастроинтестинальной перфорацией, а также побочными реакциями, связанными с функционированием артериальной или венозной системы, не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль комбинации бевацизумаба с паклитакселом в первой линии терапии мРМЖ все еще дискутируется. Следует отметить, что общая выживаемость была вторичной целью в каждом из опубликованных рандомизированных исследований, и размеры выборок рассчитаны, исходя из оценки выживаемости без прогрессирования. Поэтому отсутствие достоверного улучшения в общей выживаемости не нужно интерпретировать как отсутствие эффекта лечения [15]. Отсутствие значительной разницы в общей выживаемости, вероятно, связано со слабой корреляцией между выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью в большей части работ, посвященных поздним стадиям РГЖ [16], так же как и с эффективностью последующих линий химиотерапии, скрытым развитием резистентности к бевацизумабу в комплексе с химиотерапией и умеренным клиническим эффектом бевацизумаба. Другой возможной причиной может являться то, что добавление бевацизумаба в схемы лечения оказывает

существенный эффект лишь у небольшого процента пациентов с мРГЖ.

По данным трех различных исследований, можно сделать вывод, исходя из значения медианы выживаемости без прогрессирования, равной примерно 12 мес при проведении лечения по схеме, включающей бевацизумаб и паклитаксел, что данный тип химиотерапии эффективен для лечения мРГЖ.

Полученные в работе L. Livi и соавторов [6] результаты подтвердили эффективность и приемлемый профиль безопасности бевацизумаба и паклитаксела в качестве препаратов первой линии химиотерапии мРГЖ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Miller K., Wang M., Gralow J. et al. (2007) Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 357: 2666–76.

2. Miles D.W., Chan A., Dirix L.Y. et al. (2010) Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 28: 3229–47.

3. Robert N.J., Dieras V., Glaspy J. et al. (2011) RIB-BON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 29: 1252–60.

4. Geiger-Gritsch S., Stollenwerk B., Miksad R. et al. (2010) Safety of bevacizumab in patients with advanced cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist*, 15: 1179–91.

5. Smith I.E., Pierga J.Y., Biganzoli L. et al. (2011) First-line bevacizumab plus taxane-based chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: safety and efficacy in an open-label study in 2251 patients. *Ann. Oncol.*, 22: 595–602.

6. Livi L., Bonomo P., Meattini I. et al. (2013) Paclitaxel and bevacizumab in first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: single-center experience. *Med. Oncol.*, 30: 434.

7. Ghersi D., Wilcken N., Simes R.J. (2005) A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br. J. Cancer*, 93: 293–301.

8. Belotti D., Vergani V., Drudis T. et al. (1996) The microtubule-affecting drug paclitaxel has antiangiogenic activity. *Clin. Cancer Res.*, 2: 1843–9.

9. Sweeney C.J., Miller K.D., Sissons S.E. et al. (2001) The antiangiogenic property of docetaxel is synergistic with a recombinant humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor or 2-methoxyestradiol but antagonized by endothelial growth factors. *Cancer Res.*, 61: 3369–72.

10. Yanagisawa M., Yorozu K., Kurasawa M. et al. (2010) Bevacizumab improves the delivery and efficacy of paclitaxel. *Anticancer Drugs*, 21: 687–94.

11. Chan A., Miles D.W., Pivrot X. (2010) Bevacizumab in combination with taxanes for the first line treatment of metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.*, 21: 2305–15.

12. Valachis A., Polyzos N.P., Patsopoulos N.A. et al. (2010) Bevacizumab in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res. Treat.*, 122: 1–7.

13. Pritchard K.I., Thomssen C., Pierga J.Y. et al. (2010) Final overall survival results, including analysis of patients with triple-negative disease and aged $C 70$ years, from the ATHENA study evaluating first-line bevacizumab-containing therapy for locally recurrent/metastatic breast cancer. *Cancer Res.*, 70 (24 suppl): 236s.

14. Cortes J., Calvo V., Ramirez-Merino N. et al. (2012) Adverse event risk associated with bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Ann. Oncol.*, 23: 1130–7.

15. Broglio K.R., Berry D.A. (2009) Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J. Natl. Cancer Inst.*, 101: 1642–9.

16. Burzykowski T., Buysse M., Piccart-Gebhart M.J. et al. (2008) Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 26: 1987–92.

Публикация подготовлена по материалам статьи Livi L., Bonomo P., Meattini I. et al. «Paclitaxel and bevacizumab in first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: single-center experience» (Med. Oncol., 2013; 30: 434), предоставленной ООО «Рош Украина».

Клінічне дослідження ефективності паклітакселу і бевацизумабу в якості першої лінії терапії HER2-негативного раку грудної залози

Резюме. Представлено результати застосування бевацизумабу та паклітакселу в якості першої лінії терапії HER2-негативного метастатичного раку грудної залози. Медіана загальної виживаності становила 12,3 міс (4,6–44,8 міс), виживаності без прогресування — 8,1 міс (2,3–33,2 міс). Дані проведеного дослідження підтвердили високу ефективність і допустимі токсичність бевацизумабу та паклітакселу при застосуванні в першій лінії терапії метастатичного раку грудної залози.

Ключові слова: метастатичний рак грудної залози, бевацизумаб, паклітаксел, хіміотерапія.

A clinical study of the efficacy of paclitaxel and bevacizumab as first-line therapy for HER2-negative breast cancer

Summary. The results of treatment of patients with bevacizumab and paclitaxel as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer are presented. The median overall survival was 12,3 months (4,6–44,8 months), progression-free survival was 8,1 months (2,3–33,2 months). The findings of this study confirmed the high efficacy and acceptable toxicity of bevacizumab and paclitaxel as the first-line regimen of metastatic breast cancer.

Key words: metastatic breast cancer, bevacizumab, paclitaxel, chemotherapy.