

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОСЛЕ ОТМЕНЫ БЕВАЦИЗУМАБА/ПЛАЦЕБО. ОБЪЕДИНЕННЫЙ РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ III ФАЗЫ

Согласно результатам доклинических исследований после отмены некоторых антиангиогенных лекарственных средств отмечают возобновление ускоренного прогрессирования опухолевого процесса, локальную инвазию и возникновение отдаленных метастазов. В связи с этим проведен ретроспективный анализ нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований III фазы применения бевацизумаба, в которых приняли участие в общей сложности 4205 больных раком грудной железы, толстого кишечника, почек и поджелудочной железы [1]. Целью данного анализа была оценка того, связана ли отмена приема бевацизумаба с ускоренным прогрессированием заболевания или повышением смертности пациентов.

В ходе исследования проанализировано время с момента прекращения приема бевацизумаба или плацебо в связи с нежелательными явлениями до начала прогрессирования заболевания или летального исхода. Уровень смертности оценивали на 30; 60; 90; 120; 150; 180-й и 210-й день после применения последней дозы бевацизумаба/плацебо в 2 группах пациентов: у больных, прервавших прием бевацизумаба/плацебо в связи с нежелательными явлениями; у пациентов, которые прекратили принимать бевацизумаба/плацебо по любой другой причине. Данные о прогрессировании заболевания были доступны и проанализированы в 4 из 5 исследований, включенных в анализ.

Таким образом, в ретроспективный анализ включены 4205 пациентов, принимавших участие в 5 рандомизированных клинических исследованиях III фазы, которым назначали стандартный курс терапии бевацизумабом или плацебо [2–7]. Среди причин прекращения применения бевацизумаба/плацебо в указанных 5 клинических исследованиях отмечены прогрессирование заболевания, наличие нежелательных явлений, отзыв согласия пациента на участие в исследовании, нарушение критериев отбора при поступлении и прочие нарушения протокола, решение лечащего врача, летальный исход и другие причины.

В ходе ретроспективного анализа получены следующие результаты. Так, согласно объединенному анализу данных этих 5 клинических исследований, в группе, участники которой прекратили прием бевацизумаба/плацебо в связи с нежелательными явлениями, медиана времени, прошедшего от прекращения применения до прогрессирования заболевания или смерти, составила 4,0 мес (95% до-

верительный интервал — ДИ — 3,4–4,6) у пациентов, принимавших бевацизумаб, и 3,0 мес (95% ДИ 2,6–3,8) — у больных, получавших плацебо (относительный риск (ОР)=0,93; 95% ДИ 0,79–1,10). Среди пациентов, принимавших бевацизумаб, лечение которых было прекращено из-за развития побочных эффектов, уровень смертности на 30; 60; 90; 120; 150; 180-й и 210-й день после приема последней дозы бевацизумаба/плацебо был сопоставим с таковым у больных, получавших плацебо. Также аналогичные результаты достигнуты и при анализе времени, прошедшего от приема последней дозы бевацизумаба/плацебо до смерти пациентов, принимавших бевацизумаб и, соответственно, плацебо. Среди участников, которые не изъявили желания продолжать лечение в связи с возникновением нежелательных явлений, медиана времени с момента отмены приема бевацизумаба/плацебо до наступления летального исхода составила 11,9 мес (95% ДИ 10,6–14,1) в группе, в которой применяли бевацизумаб, и 11,7 мес (95% ДИ 8,8–14,1) — в группе, принимавшей плацебо (ОР=0,94; 95% ДИ 0,77–1,14).

Аналогичные результаты получены при анализе данных пациентов, которые прекратили лечение по другим причинам. Медиана времени от прекращения терапии до смерти составила 10,2 мес (95% ДИ 9,6–10,7) у пациентов, которым назначили бевацизумаб, и 9,3 мес (95% ДИ 8,7–10,0) — у больных, получавших плацебо (ОР=0,94; 95% ДИ 0,86–1,02). Также был сопоставим уровень смертности на 30; 60; 90; 120; 150; 180-й и 210-й день после приема последней дозы бевацизумаба/плацебо у принимавших бевацизумаб и получавших плацебо в случае прекращения лечения в связи с другими причинами.

Данные относительно особенностей прогрессирования заболевания были доступны для пациентов, принимавших участие в исследованиях VO17705, VO17706, VO17708 и NO16966. Количество новых поражений сопоставимо у пациентов, применявших бевацизумаб, и больных, которым назначили плацебо. Например, в исследовании VO17705 у 120 (55%) из 217 пациентов, применявших бевацизумаб, отмечено прогрессирование заболевания, а среди участников, получавших плацебо, — у 143 (53%) из 269. Данный показатель не отличался и в остальных трех исследованиях — VO17706, VO17708 и NO16966.

Так, результаты проведенного ретроспективного анализа свидетельствуют в пользу того, что прогрессирование заболевания и смертность у пациентов, принимавших бевацизумаб, и лиц, получавших плацебо, после прекращения лечения были сопоставимы. Таким образом, в ходе ретроспективного анализа 5 плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований III фазы, проводимых с целью изучения эффективности и профиля безопасности применения бевацизумаба у пациентов с метастатическим раком грудной железы, почки, колоректальным раком и раком поджелудочной железы, показано, что отмена приема бевацизумаба не связана с сокращением времени до наступления прогрессирования заболевания, повышением смертности или изменением особенностей прогрессирования заболевания.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Miles D., Harbeck N., Escudier B. et al. (2011) Disease course patterns after discontinuation of bevacizumab: Pooled analysis of randomized phase III trials. *J. Clin. Oncol.*, 29: 83–88.