

Многоцентровое проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата бевацизумаб (Авегра[®], БИОКАД) у пациентов с метастатическим колоректальным раком в рутинной клинической практике: АПОЛЛОН-11 и СОЮЗ-АПОЛЛОН

А.А. Трякин^{✉1}, М.Ю. Федянин¹, Ф.В. Моисеенко^{2,3}, О.В. Миронов⁴, Д.Л. Строяковский⁵, Н.Ю. Соколов⁶, С.А. Орлова⁷, Е.О. Манцырев⁸, А.В. Султанбаев⁹, А.А. Тетерич¹⁰, К.Г. Бабина¹¹, Д.Ю. Юкальчук¹², С.М. Борзняница¹³, А.З. Исянгулова¹⁴, А.Ф. Сайдуллаева¹⁵, Ю.А. Чернова¹⁶, Э.А. Боброва¹⁷, Н.В. Фадеева⁸, Д.Ю. Чобану¹⁸ от лица исследователей АПОЛЛОН-11 и СОЮЗ-АПОЛЛОН

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;

⁵ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷АУ ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия;

⁸ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

⁹ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

¹⁰ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», Белгород, Россия;

¹¹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия;

¹²ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Ангарск, Россия;

¹³ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Кемерово, Россия;

¹⁴ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

¹⁵ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

¹⁶ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия;

¹⁷ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁸ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Трякин Алексей Александрович – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: atryakin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2245-214X

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и гематологии ФНМО ФГАУ ВО РУДН. E-mail: fedianinmu@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5615-7806

Моисеенко Федор Владимирович – д-р мед. наук, доц., зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ СПб КНЦ(СВМП(о)). E-mail: moiseenkofv@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2544-9042

Миронов Олег Вячеславович – зав. отд. химиотерапии ГБУЗ ТООКД, врач высшей квалификационной категории

Строяковский Даниил Львович – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ МГОБ №62. E-mail: d.stroiakovski@icloud.com; ORCID: 0000-0003-1973-1092

Соколов Николай Юрьевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием №15 противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Орлова Светлана Александровна – зав. отд-нием противоопухолевой терапии АУ РКЮД. E-mail: lana.orlova_84@mail.ru

Манцырев Евгений Олегович – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд-нием абдоминальным, опухолей костей, кожи и мягких тканей ГБУЗ ЧОКЦОИЯМ

[✉]Alexey A. Tryakin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: atryakin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2245-214X

Mikhail Yu. Fedyanin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, People's Friendship University of Russia. E-mail: fedianinmu@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5615-7806

Fedor V. Moiseenko – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: moiseenkofv@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2544-9042

Oleg V. Mironov – Department Head, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary

Daniil L. Stroyakovskiy – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncological Hospital №62. E-mail: d.stroiakovski@icloud.com; ORCID: 0000-0003-1973-1092

Nikolai Iu. Sokolov – Cand. Sci. (Med.), Botkin Hospital

Svetlana A. Orlova – Department Head, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: lana.orlova_84@mail.ru

Evgenii O. Mantsyrev – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine

Аннотация

Цель. Оценка безопасности и эффективности длительного непрерывного применения препарата Авегра® БИОКАД (международное непатентованное наименование – МНН: бевацизумаб), назначенного в качестве таргетной терапии больным с метастатическим колоректальным раком (мКРР) в рутинной клинической практике.

Материалы и методы. В работе представлены промежуточные результаты многоцентрового проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования безопасности и эффективности применения препарата Авегра® БИОКАД (МНН: бевацизумаб) в комбинации с химиотерапией у пациентов с мКРР. Критерии включения: гистологически верифицированный диагноз – мКРР; назначение всем пациентам, включенным в исследование, препарата бевацизумаб (производства БИОКАД) в рамках рутинной клинической практики в дозе 5 мг/кг 1 раз в 2 нед или 7,5 мг/кг 1 раз в 3 нед в комбинации со стандартными цитотоксическими режимами (FOLFOX 6, XELOX и др.). Основные критерии безопасности: частота нежелательных реакций на бевацизумаб; частота отмены лечения вследствие развития нежелательных реакций на бевацизумаб. Дополнительные критерии: частота объективного ответа (полный и частичный ответ на терапию); частота контроля над заболеванием (частота объективного ответа и стабилизация заболевания); частота прогрессирования заболевания.

Результаты. На момент промежуточного анализа в исследование включен 441 пациент с мКРР. Все больные находились на лечении в 28 исследовательских центрах Российской Федерации (Москвы, Санкт-Петербурга, региональных клиниках). Медиана возраста больных – 62 (28–87) года. Пациенты имели функциональный статус по шкале ECOG 0–1. Медиана наблюдения составила 7,3 мес. На фоне проведенной терапии частота контроля над заболеванием достигла значения 79,5%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 8 мес (95% доверительный интервал 7,04–9,00). Медиана общей выживаемости не достигнута. Токсичность, ассоциированная с применением бевацизумаба, в основном ограничивалась артериальной гипертензией (3%), диареей (1,1%) и астенией (0,9%). Также зарегистрировано 9 (2,1%) эпизодов серьезных нежелательных явлений, 3 (0,6%) из которых (COVID-19, непроходимость кишечника, полиорганная недостаточность) привели к летальному исходу. Полученные данные в полной мере соответствуют ранее известным характеристикам профиля безопасности бевацизумаба.

Заключение. Данные промежуточного анализа подтверждают благоприятный профиль безопасности и высокую эффективность препарата Авегра® БИОКАД (МНН: бевацизумаб) в комбинации со стандартными цитотоксическими режимами (FOLFOX, XELOX и др.) в 1-й линии терапии больных мКРР. Полученные данные реальной клинической практики по таким показателям, как частота объективного ответа и выживаемость без прогрессирования, сопоставимы с данными клинических исследований. На момент публикации промежуточного анализа исследование продолжается. Окончательные выводы о безопасности и эффективности препарата бевацизумаб (производства БИОКАД) будут сделаны после завершения исследования.

Ключевые слова: колоректальный рак, антиангиогенная терапия, бевацизумаб, Авегра

Для цитирования: Трякин А.А., Федянин М.Ю., Моисеенко Ф.В., Миронов О.В., Строяковский Д.Л., Соколов Н.Ю., Орлова С.А., Манцырев Е.О., Султанбаев А.В., Тетерич А.А., Бабина К.Г., Юкальчук Д.Ю., Борзняница С.М., Исянгулова А.З., Сайдуллаева А.Ф., Чернова Ю.А., Боброва Э.А., Фадеева Н.В., Чобану Д.Ю. Многоцентровое проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата бевацизумаб (Авегра®, БИОКАД) у пациентов с метастатическим колоректальным раком в рутинной клинической практике: АПОЛЛОН-11 и СОЮЗ-АПОЛЛОН. Современная Онкология. 2021;23(4):695–702. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201307

Информация об авторах / Information about the authors

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Alexander V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Тетерич Антонина Анатольевна – зав. отд.-нием дневного стационара химиотерапии ОГБУЗ БОД, врач высшей квалификационной категории

Antonina A. Teterich – Department Head, Belgorod Oncological Dispensary

Бабина Ксения Геннадьевна – зав. отд. химиотерапии ГБУЗ ВОКОД

Kseniia G. Babina – Department Head, Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary

Юкальчук Денис Юрьевич – врач-онколог, зав. дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ООД

Denis Yu. Yukalchuk – oncologist, Regional Oncological Dispensary

Борзняница Станислав Михайлович – врач-онколог ГБУЗ «ККОД им. М.С. Раппопорта»

Stanislav M. Borznyiitsa – oncologist, Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary

Исянгулова Алина Зульфатовна – врач-онколог, химиотерапевт ГАУЗ РКОД

Alina Z. Isyngulova – oncologist, chemotherapist, Republican Clinical Oncological Dispensary

Сайдуллаева Александра Федоровна – врач-онколог, зав. онкологическим отд.-нием №7 ГБУЗ ТОКОД

Aleksandra F. Saidullaeva – oncologist, Tver Regional Clinical Oncological Dispensary

Чернова Юлия Александровна – врач-онколог ОГБУЗ ТООД

Yuliia A. Chernova – oncologist, Tomsk Regional Oncological Dispensary

Боброва Эльвира Анатольевна – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: bobrovaelvira@yandex.ru

Elvira A. Bobrova – oncologist, Loginov Moscow Clinical Research Center. E-mail: bobrovaelvira@yandex.ru

Фадеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ, гл. внештатный химиотерапевт Минздрава Челябинской области. E-mail: 89048082445@mail.ru

Natalia V. Fadeeva – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: 89048082445@mail.ru

Чобану Дмитрий Юрьевич – медицинский советник ЗАО «БИОКАД»

Dmitrii Yu. Chobanu – Medical Advisor, JSC "BIOCAD"

Multicenter prospective observational post-approval study of safety and efficacy of bevacizumab (Avegra[®], BIOCAD) in patients with metastatic colorectal cancer in real world practice: APOLLON-11 and SOYUZ-APOLLON

Alexey A. Tryakin^{✉1}, Mikhail Yu. Fedyanin¹, Fedor V. Moiseenko^{2,3}, Oleg V. Mironov⁴, Daniil L. Stroyakovskiy⁵, Nikolai Iu. Sokolov⁶, Svetlana A. Orlova⁷, Evgenii O. Mantsyrev⁸, Alexander V. Sultanbaev⁹, Antonina A. Teterich¹⁰, Kseniia G. Babina¹¹, Denis Yu. Iukalchuk¹², Stanislav M. Borzianitsa¹³, Alina Z. Isiangulova¹⁴, Aleksandra F. Saidullaeva¹⁵, Yuliia A. Chernova¹⁶, Elvira A. Bobrova¹⁷, Natalia V. Fadeeva⁸, Dmitrii Yu. Chobanu¹⁸ and other researchers of APOLLON-11 and SOYUZ-APOLLON

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), Saint Petersburg, Russia;

³Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁴Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia;

⁵Moscow City Oncology Hospital №62, Moscow, Russia;

⁶Botkin Hospital, Moscow, Russia;

⁷Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russia;

⁸Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

⁹Regional Oncological Clinical Dispensary, Ufa, Russia;

¹⁰Belgorod Oncological Dispensary, Belgorod, Russia;

¹¹Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia;

¹²Regional Oncological Dispensary, Angarsk, Russia;

¹³Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary, Kemerovo, Russia;

¹⁴Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia;

¹⁵Tver Regional Clinical Oncological Dispensary, Tver, Russia;

¹⁶Tomsk Regional Oncological Dispensary, Tomsk, Russia;

¹⁷Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

¹⁸JSC "BIOCAD", Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the safety and efficacy of long-term continuous use of Avegra[®] BIOCAD (international nonproprietary name – INN: bevacizumab) as a targeted therapy in patients with metastatic colorectal cancer in real-world practice.

Materials and methods. The paper presents the interim results of a multicenter prospective observational post-approval study of the safety and efficacy of Avegra[®] BIOCAD (INN: bevacizumab) combined with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Inclusion criteria: histology verified diagnosis of metastatic colorectal cancer; therapy with bevacizumab (by JSC BIOCAD, Russia) to all patients included in the study, as part of real-world clinical practice, at a dose of 5 mg/kg every 2 weeks or 7.5 mg/kg every 3 weeks in combination with standard cytotoxic regimens (FOLFOX 6, XELOX, etc.). The main safety criteria are the incidence of adverse reactions to bevacizumab and the rate of treatment withdrawal due to the development of adverse reactions to bevacizumab. Additional criteria are objective response rate (complete and partial response to therapy), disease control rate (ORR and stable disease), and rate of disease progression.

Results. At the time of the interim analysis, 441 patients with metastatic colorectal cancer in 28 research centers of the Russian Federation (Moscow, Saint Petersburg and regional clinics) were included in the study. Median age of patients is 62 (28–87) years. Patients had an ECOG performance status of 0–1, with a median follow-up of 7.3 months. After the therapy, the disease control rate was 79.5%. The median PFS was 8 months (95% CI 7.04 to 9.00). The median OS was not reached. Toxicity associated with bevacizumab manifested predominantly as arterial hypertension (3%), diarrhea (1,1%) and asthenia (0.9%). Nine (2.1%) SARs were observed; three (0.6%) of them (COVID-19, intestinal obstruction, multiple organ failure) resulted in mortality. The obtained results are well consistent with the previously known bevacizumab safety profile characteristics.

Conclusion. The interim analysis results confirm the favorable safety profile and high efficacy of Avegra[®] BIOCAD (INN: bevacizumab) combined with standard cytotoxic regimens (FOLFOX, XELOX, etc.) as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer. The real-world data for ORR and PFS are comparable with clinical trials results. At the time of the interim analysis publication, the study is ongoing. Final conclusions on the safety and efficacy of bevacizumab (by JSC BIOCAD, Russia), will be made after the study is completed.

Keywords: colorectal cancer; antiangiogenic therapy, bevacizumab, Avegra

For citation: Tryakin AA, Fedyanin MYu, Moiseenko FV, Mironov OV, Stroyakovskiy DL, Sokolov NYu, Orlova SA, Mantsyrev EO, Sultanbaev AV, Teterich AA, Babina KG, Yukalchuk DYu, Borzianitsa SM, Isyangulova AZ, Saidullaeva AF, Chernova YuA, Bobrova EA, Fadeeva NV, Chobanu DYu, and other researchers of APOLLON-11 and SOYUZ-APOLLON. Multicenter prospective observational post-approval study of safety and efficacy of bevacizumab (Avegra[®], BIOCAD) in patients with metastatic colorectal cancer in real world practice: APOLLON-11 and SOYUZ-APOLLON. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):695–702.

DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201307

Введение

Колоректальный рак (КРР) – одно из самых распространенных злокачественных новообразований в мире. В 2020 г. в России выявлено 62 854 новых случая КРР.

Число пациентов с КРР, находящихся к концу учетного года на 100 тыс. населения в 2015 г., составило 235, а в 2020 г. – 282. На момент постановки диагноза 27,3 и 23% больных раком ободочной и прямой кишки соответственно имеют IV стадию заболевания. В первый год после постановки диагноза умирают 23,6 и 20,3% больных раком ободочной и прямой кишки соответственно [1]. Значимое влияние на улучшение результатов лечения метастатического КРР (мКРР) оказало развитие таргетной терапии [2]. Препараты этой группы воздействуют непосредственно на строго определенные рецепторы или сигнальные пути. Обобщенно таргетные препараты, применяемые в настоящее время для лечения больных с мКРР, можно разделить на две основные группы: ингибиторы неангиогенеза и моноклональные антитела к рецептору эпидермального фактора роста (МКА к EGFR).

Ингибиторы неангиогенеза могут быть использованы в комбинации с химиотерапией у пациентов с метастатическим раком толстой кишки независимо от локализации опухоли и молекулярного статуса генов *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*, а также статуса микросателлитной нестабильности, экспрессии HER2 [3–6].

Бевацизумаб – первый препарат из группы ингибиторов неангиогенеза, рекомендованный к применению при мКРР. Механизм его действия основан на блокировании сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A), что приводит к снижению роста опухолевых кровеносных сосудов и угнетению роста опухоли.

Метаанализ исследований, посвященных применению бевацизумаба при метастатическом раке толстой кишки, показал снижение относительного риска (ОР) прогрессирования болезни на 34% (ОР 0,66, 95% доверительный интервал – ДИ 0,55–0,77; $p < 0,0001$), а ОР смерти – на 16% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,77–0,92; $p = 0,0001$) при назначении бевацизумаба с химиотерапией в 1-й линии [7].

В 2015 г. ЗАО «БИОКАД» разработан препарат BCD-021 (Авегра®, бевацизумаб), являющийся биоаналогом препарата Авастин®. Комплекс доклинических исследований *in vitro* и *in vivo*, в том числе у приматов, показал его сопоставимость по физико-химическим, фармакокинетическим и токсикологическим свойствам оригинальному препарату Авастин® [8]. Основанием для регистрации послужило клиническое исследование, проведенное на базе 27 аккредитованных центров РФ, Украины и Беларуси. В него были включены 138 пациентов с впервые выявленным верифицированным диагнозом распространенного неоперабельного или метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого IIIb/IV стадии [8].

Важной составляющей применения любого инновационного препарата являются пострегистрационные наблюдательные исследования, позволяющие в условиях реальной клинической практики на большей популяции пациентов оценить его безопасность и переносимость. К настоящему времени препарат Авегра® стал основным бевацизумабом, используемым на территории России. Проведенные ранее наблюдательные исследования по применению препарата во 2-й линии терапии метастатического рака толстой кишки подтвердили его эффективность [9]. При этом полноценные пострегистрационные неинтервенционные исследования безопасности препарата бевацизумаб (производства БИОКАД) у пациентов с мКРР в 1-й линии терапии еще не проводились.

Материалы и методы

Данная программа по своему дизайну представляет собой многоцентровое проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности препарата Авегра® БИОКАД (международное непатентованное наименование – МНН: бевацизумаб) при мКРР.

Исследование проводится в соответствии с этическим кодексом Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинкская декларация), и было одобрено независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований, протокол №10 от 14.06.2019 и Протокол №17 от 08.11.2019. От всех участников исследования было получено письменное информированное согласие.

В зависимости от географии проведения исследование было разделено на АПОЛЛИОН-11, проводимое в Москве, и СОЮЗ-АПОЛЛИОН, проводимое в 18 субъектах РФ. В настоящем промежуточном анализе приведены результаты объединенного анализа результатов данных исследований.

В исследование включались пациенты с мКРР, получавшие в качестве 1-й линии терапии препарат бевацизумаб (производства БИОКАД) в комбинации с химиотерапией, после подписания информированного согласия.

Любая предшествующая противоопухолевая химиотерапия по поводу мКРР являлась критерием невключения в исследование, однако в рамках текущей (1-й) линии терапии допускалось назначение не более двух циклов химиотерапии с последующим добавлением бевацизумаба; также допускалось проведение адьювантной/неоадьювантной химиотерапии по поводу более ранних стадий КРР, если прогрессирование наступило не ранее чем через 6 мес после завершения терапии.

Включенные в исследование пациенты продолжают участие в программе до тех пор, пока непрерывно получают препарат бевацизумаб (производства БИОКАД), включая 1-ю линию терапии, поддерживающую терапию (если лечащий врач решит продолжить терапию бевацизумабом) и 2-ю линию после прогрессирования заболевания.

В случае пропуска более двух введений бевацизумаба, возникновения необходимости проведения обширного оперативного вмешательства во время курса химиотерапии, смерти пациента по причине осложнений, возникших в результате оперативного лечения, появления противопоказаний к продолжению лечения пациент исключался из активной терапии и переходил на этап наблюдения.

Процедуры, исследования, введение препаратов и коррекция доз производятся в соответствии с рутинной практикой и инструкциями по медицинскому применению препаратов.

Данное исследование является наблюдательным, поэтому пациенты получают медицинскую помощь в соответствии с рутинной клинической практикой лечения КРР в РФ. Участие пациента в исследовании не должно влиять на характер и объем терапии.

Первичными конечными точками исследования являлись:

- частота нежелательных реакций – НР (СТСАЕ v5.0);
- частота отмены лечения вследствие развития НР.

Вторичными конечными точками выбраны:

- частота объективного ответа и контроля над заболеванием. Подгрупповой анализ в зависимости от наличия мутаций *BRAF*, *RAS* и статуса MSI; локализации первичной опухоли;
- 12-месячная общая выживаемость (ОВ), подгрупповой анализ в зависимости от: наличия мутаций *BRAF*, *RAS* и статуса MSI; локализации первичной опухоли; популяции пациентов, перенесших в процессе терапии оперативное вмешательство (циторедуктивное вмешательство и/или паллиативная хирургия);
- медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в 1 и 2-й линиях терапии, подгрупповой анализ в зависимости от наличия мутаций *BRAF*, *RAS* и статуса MSI; локализации первичной опухоли; популяции пациентов, перенесших в процессе терапии оперативное вмешательство (циторедукция и/или паллиативная хирургия).

Степень тяжести нежелательных явлений (НЯ) оценивалась в соответствии с общей терминологией критериев НЯ (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE v5.0, November 27, 2017) [10].

Степени причинно-следственной связи определялась врачом-исследователем. В рамках данного исследования ис-

Таблица 1. Характеристика пациентов Table 1. Patient characteristics			
Характеристика		Всего (n=441)	
		абс.	%
Возраст	Медиана (мин–макс)	62 (28–87) года	
Пол пациента	Женский	200	45,4
	Мужской	241	54,6
Оценка общего состояния здоровья по шкале ECOG на момент начала химиотерапии с бевацизумабом	0	167	37,9
	1	274	62,1
Стадия заболевания	I	1	0,2
	II	5	1,1
	III	9	2,0
	IV	426	96,6
Локализация первичной опухоли	Левосторонняя, включая прямую кишку	296	67,1
	Правосторонняя	145	32,9
Мутация в гене <i>KRAS</i> или <i>NRAS</i>	Да	101	22,9
	Неизвестно	232	52,6
	Нет	108	24,5
Мутация в гене <i>BRAF</i>	Да	12	2,7
	Неизвестно	264	59,9
	Нет	165	37,4
MSI	Да	1	0,2
	Неизвестно	302	68,5
	Нет	138	31,3
Наличие клинически выраженных сопутствующих заболеваний	Да	126	28,6
	Нет	315	71,4
Режимы 1-й линии терапии	FOLFOXIRI + бевацизумаб	15	3,4
	FOLFOX/FOLFOX 6 + бевацизумаб	251	56,9
	XELOX + бевацизумаб	114	25,8
	FLOX + бевацизумаб	3	0,7
	FOLFIRI + бевацизумаб	30	6,8
	XELIRI + бевацизумаб	9	2,0
	Инфузии 5-фторурацила/de Gramont/капецитабин + бевацизумаб	15	3,4
	Иринотекан + бевацизумаб	4	0,9

пользовалась шкала Национального института онкологии США, дополненная описанием степеней связи из критериев Всемирной организации здравоохранения. Согласно этой классификации выделяют 5 степеней достоверности связи. Считается, что НЯ относится к категории НР, т.е. связано с исследуемым препаратом, если существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи с ним, т.е. степень связи включает категории «определенная», «вероятная» и «возможная». В остальных случаях (связь «сомнительная» или «не связано») НЯ считается не связанным с исследуемым продуктом.

Оценка эффективности проводилась с помощью компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Ответ опухоли на лечение определялся локально, в соответствии с критериями RECIST 1.1. Централизованный пересмотр данных КТ, МРТ не проводился. Подтверждение объективного ответа являлось необязательным.

ВВП рассчитывалась по методу Каплана–Мейера. Время до события рассчитывалось как промежуток времени в месяцах от даты визита 0 до даты смерти или прогрессирования. Если событие (прогрессирование или смерть) не было зарегистрировано у пациента, применялось цензурирование датой последней имеющейся оценки эффективности проводимого лечения.

Исследование планировалось проводить на протяжении 12 мес, в течение которых должны быть задействованы 747 пациентов. Статистическая гипотеза не предполагалась. Статистический анализ в данном исследовании носит описательный характер, результаты интерпретированы с клинической точки зрения. Анализ выполнен с использованием программной среды SPSS, версия 26.

Промежуточный анализ был запланирован через 9 мес после включения последнего пациента. Цель промежуточного анализа – оценить данные по безопасности и эффективности применения препарата Авегра® БИОКАД (МНН: бевацизумаб), назначенного в качестве 1-й линии таргетной терапии больным мКРР в рутинной клинической практике. В промежуточный анализ вошли показатели: частота НР, частота отмены лечения вследствие развития НР, ВВП и ОВ. Подгрупповой анализ в рамках промежуточного отчета не проводился.

Результаты

На момент промежуточного анализа в исследование с октября 2019 по ноябрь 2020 г. был включен 441 (241 мужчина и 200 женщин) пациент в возрасте от 28 до 87 лет (медиана – 62 года), все пациенты находились на лечении в 28 клинических центрах РФ.

Таблица 2. НР, ассоциированные с применением бевацизумаба (CTCAE v5.0)
Table 2. Adverse events associated with bevacizumab (CTCAE v5.0)

НР	НР 1–2-й степени, n (%)	НР 3–5-й степени, n (%)
Перфорация ЖКТ		1 (0,2)
Кровотечение ЖКТ	2 (0,5)	1 (0,2)
Кровотечение со слизистых оболочек и кожи	2 (0,5)	
Носовое кровотечение	1 (0,2)	
Тромбоз глубоких вен	1 (0,2)	
Повышение АД	13 (3)	2 (0,5)
Протеинурия	1 (0,2)	
Диарея	4 (0,8)	1 (0,2)
Астения	4 (0,8)	

Таблица 3. Эффективность 1-й линии терапии
Table 3. Effectiveness of 1st line therapy

Наилучший ответ	Полный ответ	5	1,4%
	Частичный ответ	125	35,0%
	Стабилизация заболевания	154	43,1%
	Прогрессирование заболевания	55	15,4%
	Неизвестно	18	5,1%
	Всего	357	100,0%

На момент включения в исследование функциональный статус по шкале ECOG 0 был у 37,9%, а ECOG 1 – у 62,1% пациентов. Практически все включенные в исследование (96,6%) имели IV стадию заболевания. В 67,1% случаев (n=296) первичная опухоль локализована слева, в 32,9% (n=145) – справа. На момент включения пациентов в исследование мутационный статус по трем генам был известен у 175 (39,6%) пациентов, у 12 (2,7%) выявлена мутация гена *BRAF*, у 110 (25%) – мутация генов *KRAS/NRAS*, статус микросателлитной нестабильности (MSI) был известен у 142 (32,1%), наличие высокой микросателлитной нестабильности подтверждено у 1 (0,2%) пациента. В качестве 1-й линии чаще всего применялись режимы FOLFOX + бевацизумаб (56,9%) и XELOX + бевацизумаб (25,6%). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Анализ безопасности

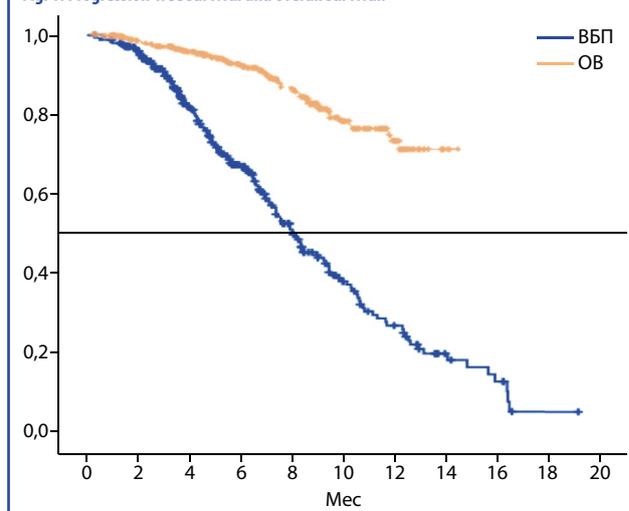
На момент промежуточного анализа медиана времени наблюдения составила 6,6 (0–20) мес. Медиана числа курсов терапии 1 и 2-й линии равнялась 7 (1–33). Медиана числа курсов терапии 1-й линии составила 7 (1–32), из них с бевацизумабом – 7 (0–32). Лечение бевацизумабом продолжают 109 пациентов, прекратили участие в исследовании 332 (75,3%). Основные причины исключения:

- отмена бевацизумаба по причине прогрессирования заболевания – 19 (4,3%) пациентов, смерти – 11 (2,5%);
- отмена бевацизумаба по причине токсичности, не ассоциированной с применением бевацизумаба (НЯ и серьезные НЯ – СНЯ), – 10 (2,3%), по причине токсичности, ассоциированной с применением бевацизумаба, – 3 (0,7%) пациента;
- потеря пациента для наблюдения – 79 (17,9%);
- отзыв пациентом информированного согласия – 9 (2%);
- появление противопоказаний к продолжению терапии – 11 (2,5%);
- пропуск пациентом более двух введений бевацизумаба – 59 (13,4%).

У 132 (30%) пациентов причины прекращения участия в исследовании не указаны.

Рис. 1. ВВП и ОВ.

Fig. 1. Progression-free survival and overall survival.



Вторую линию терапии получал 61 пациент, из которых 29 пациентов продолжили терапию препаратом бевацизумаб (производства БИОКАД).

В рамках исследования хотя бы одно НЯ зарегистрировано у 120 (27,3%) пациентов. Наиболее часто сообщалось о повышении артериального давления (АД) – 3,2% (1–3-й степени тяжести), астении – 4,8% (1–2-й степени тяжести), диареи – 3% (1–3-й степени тяжести).

Хотя бы одна НР зарегистрирована у 48 (10,9%) пациентов, наиболее часто сообщалось о повышении АД у 13 (3%), диареи – 5 (1,1%), астении – 4 (0,9%) человек (табл. 2).

В связи с развитием НЯ у 1 (0,2%) пациента был изменен режим дозирования бевацизумаба, у 12 (2,7%) препарат отменен. Основные причины отмены: кровотечение со слизистых оболочек и кожи, кровотечение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), боль в животе, анемия, непроходимость кишечника, в том числе обтурационная (связь с бевацизумабом определена исследователем как сомнительная), повышение АД, нейтропения, тромбоз глубоких вен. Всего на момент промежуточного анализа зафиксировано 9 эпизодов СНЯ, включавших: боль в животе, кровотечение ЖКТ, ладонно-подошвенный синдром, перфорацию ЖКТ, повышение АД, COVID-19, непроходимость кишечника, полиорганную недостаточность. Три эпизода СНЯ (COVID-19, непроходимость кишечника, полиорганная недостаточность) привели к летальному исходу.

Анализ эффективности

Эффективность терапии оценена у 357 пациентов. Частота объективного ответа на терапию 1-й линии составила 36,4% (95% ДИ 31,4–41,6%). У 5 (1,4%) пациентов зафиксирован полный ответ, у 125 (35%) – частичный. В 15,4% (55 пациентов) случаев отмечено прогрессирование заболевания (табл. 3). Медиана ВВП составила 8 мес (95% ДИ 7,04–9,00). Медиана ОВ не достигнута (рис. 1).

Обсуждение

В промежуточном анализе многоцентрового проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования АПОЛЛОН-11 и СОЮЗ-АПОЛЛОН представлены первые данные эффективности и безопасности применения лекарственного препарата Авегра® БИОКАД (МНН: бевацизумаб) в 1-й линии терапии пациентов с мКРП в рутинной клинической практике.

Одной из основных задач данного исследования являлась оценка профиля безопасности препарата Авегра®. Общеизвестно, что антиангиогенные средства имеют классоспецифический профиль токсичности, включающий артериальную гипертензию, тромбоз, артериальные тром-

боэмболические события, геморрагии, нарушения заживления ран, перфорации полых органов ЖКТ и протеинурию.

Данные промежуточного анализа демонстрируют, что препарат Авегра® обладает схожим профилем НР с оригинальным бевацизумабом, в то же время очевидны некоторые различия. Хотя бы одно НЯ зарегистрировано у 120 (27,3%) пациентов. Наиболее часто сообщалось о повышении АД – 3,2% (1–3-й степени тяжести); астении – 4,8% (1–2-й степени тяжести); диарее – 3% пациентов (1–3-й степени тяжести). Хотя бы одна НР зарегистрирована у 48 (10,9%) пациентов. Наиболее часто сообщалось о повышении АД у 13 (3%) пациентов, диарее – 5 (1,1%), астении – 4 (0,9%).

Доля пациентов с зарегистрированными НЯ 3–4-й степени тяжести в данном исследовании составила 7,9%. Хотя бы одно СНЯ зафиксировано у 9 (2,1%) пациентов. Назначение бевацизумаба по причине НЯ и СНЯ отменено у 10 (2,3%), у 3 (0,7%) пациентов бевацизумаб отменен по причине НР, еще у 1 (0,2%) доза бевацизумаба была снижена. Несмотря на развитие НР, связанных с применением бевацизумаба, у 97,3% пациентов это обстоятельство не привело к прерыванию проводимой терапии.

Данная частота НЯ, СНЯ и НР существенно ниже, чем общается в исследованиях с применением одной химиотерапии или ее комбинации с оригинальным бевацизумабом. По результатам рандомизированных исследований при использовании двойных комбинаций с оригинальным бевацизумабом частота НР, связанных с оригинальным бевацизумабом, достигает 58%, включая НР 3–4-й степени у 20% больных [11]. НР 3–4-й степени включают артериальную гипертензию (7,8%), артериальные тромбозы (0,7%), перфорации полых органов (1,1%), протеинурию (1,3%) [12, 13].

Если сопоставить полученные данные с результатами клинических исследований оригинального бевацизумаба, очевидно, что в рамках пострегистрационного исследования безопасности АПОЛЛОН-11 + СОЮЗ-АПОЛЛОН продемонстрирован более благоприятный профиль безопасности препарата Авегра®. Это прежде всего объясняется менее частым репортированием не отвечающим критериям серьезности НЯ/НР в рутинной клинической практике в РФ. Ранее в ретроспективном сравнении с оригинальным бевацизумабом во 2-й линии терапии в РФ не получено значимых различий в переносимости терапии [9].

На первый взгляд, результаты промежуточного анализа пока не позволяют сделать однозначный вывод о сопоставимой с препаратом Авегра® эффективности. Так, в исследованиях АПОЛЛОН-11 и СОЮЗ-АПОЛЛОН частота объективного ответа составила 36,4% (95% ДИ 31,4–41,6%), что несколько ниже, чем достигнуто в пяти рандомизированных исследованиях при использовании дуплетов с оригинальным бевацизумабом (54%) или в комбинации с режимами FOLFOX и XELOX в исследовании NO16966 (48%) [12].

Зарегистрированная в нашем исследовании медиана ВВП 8 мес (95% ДИ 7,04–9,00) также несколько уступает обычно достигаемым 9,4–10,8 мес, полученным в рандомизированных и наблюдательных исследованиях [12–15]. Выявленные различия могут быть объяснены рядом факторов. Пациенты, принимавшие участие в исследованиях АПОЛЛОН, имели худшие прогностические признаки. Во-первых, если в упомянутых исследованиях доля пациентов со статусом ECOG 0 варьировала от 50 до 77%, то в исследованиях АПОЛЛОН составляла лишь 37,9%. Во-вторых, очевидно менее строгий контроль при проведении наблюдательного исследования, большое число участвующих клинических центров, отсутствие централизованного пересмотра данных КТ и МРТ приводят к вариации в сроках выполнения и качестве оценки объективного ответа. В-третьих, малый срок наблюдения за пациентами, сравнимый пока с медианой ВВП, не позволяет в настоящее время делать определенные выводы о реальной ВВП.

Учитывая все вышеизложенные факторы, полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности бевацизумаба (производство БИОКАД) в реальной клинической практике с эффективностью оригинального бевацизумаба, демонстрируемой в рамках клинических исследований.

Заключение

Полученные результаты промежуточного анализа показывают, что препарат Авегра® БИОКАД (МНН: бевацизумаб) в 1-й линии терапии пациентов с мКРР в рутинной клинической практике имеет благоприятный профиль безопасности и эффективность, сопоставимую с ранее показанной в клинических исследованиях.

На момент публикации промежуточного анализа исследование продолжается. Окончательные выводы о безопасности и эффективности препарата Авегра® будут сделаны после завершения исследования.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ЗАО «БИОКАД». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by JSC "BIOCAD". During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2020 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].
2. Ohhara Y, Fukuda N, Takeuchi S, et al. Role of targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2016;8(9):642-55. DOI:10.4251/wjgo.v8.i9.642
3. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020;3s2 (том 10).22 [Fedyanin Mlu, Gladkov OA, Gordeev SS, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka obodochnoi kishki i rektosigmoidnogo soedineniia. Zlokachestvennye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. 2020;3s2 (tom 10).22 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22
4. Федянин М.Ю., Полянская Е.М., Ельснукеева Х.М., и др. Необходимо ли добавлять антиангиогенную терапию к химиотерапии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки и мутацией в гене BRAF? Результаты систематического обзора и мета-анализа. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(2):36-44 [Fedyanin MYu, Polyanskaya EM, Elnukaeva HM, et al. Is it necessary to add anti-angiogenic therapy to chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer and BRAF mutation? The systematic review and meta-analysis results. *Malignant tumours.* 2020;10(2):36-44 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-2-3
5. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С., и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. *Злокачественные опухоли.* 2019;9(4):59-69 [Tryakin AA, Fedyanin MYu, Tsukanov AS, et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of response to immune therapy. *Malignant tumours.* 2019;9(4):59-69 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69
6. Fedyanin M, Tryakin A, Vybarava A, et al. Maintenance therapy following first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer: toxicity and efficacy-single-institution experience. *Med Oncol.* 2015;32(1):429. DOI:10.1007/s12032-014-0429-2

7. Jang HJ, Kim BJ, Kim JH, Kim Hsu. The addition of bevacizumab in the first-line treatment for metastatic colorectal cancer: an updated meta-analysis of randomized trials. *Oncotarget*. 2017; 8(42):73009-16.
8. Орлов С.В., Фогт С.Н., Шустова М.С. Успешная регистрация отечественного биоаналога бевацизумаба – новые возможности эффективной терапии больных неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого. *Исследования и практика в медицине*. 2015;2(4):132-6 [Orlov SV, Fogt SN, Shustova MS. Successful registration of domestic bioanalogue of bevacizumab – new opportunities for effective treatment of patients with non-squamous cell non-small cell lung cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2015;2(4):132-6 (in Russian)]. DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-4-132-136
9. Федянин М.Ю., Моисеенко Ф.В., Лядова М.А., и др. Независимое наблюдательное исследование по оценке токсичности и эффективности биоаналога бевацизумаба во 2-й линии лечения метастатического рака толстой кишки в рутинной клинической практике. *Тазовая хирургия и онкология*. 2021;11(1):11-20 [Fedyanin MYu, Moiseenko FV, Lyadova MA, et al. Toxicity and efficacy of biosimilar bevacizumab in the second-line therapy for metastatic colon cancer in routine clinical practice: results of an independent observational study. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology*. 2021;11(1):11-20 (in Russian)]. DOI:10.17650/2686-9594-2021-11-1-11-20
10. Common terminology criteria for adverse Events (CTCAE) v5.0 published: November 27, 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcaE_v5_Quick_reference_8.5x11.pdf. Accessed: 15.06.2021
11. Marmorino F, Rossini D, Lonardi S, et al. Impact of age and gender on the safety and efficacy of chemotherapy plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1969-77. DOI:10.1093/annonc/mdz403
12. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al. Individual patient data meta-analysis of FOLFOXIRI plus bevacizumab versus doublets plus bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2020;JCO2001225. DOI:10.1200/JCO.20.01225
13. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2013-9. DOI:10.1200/JCO.2007.14.9930
14. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol*. 2009;20(11):1842-7. DOI:10.1093/annonc/mdp233
15. Bendell JC, Bekaii-Saab TS, Cohn AL, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Oncologist*. 2012;17(12):1486-95. DOI:10.1634/theoncologist.2012-0190



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021