



Е. В. Артамонова



В. А. Горбунова



А. А. Мещеряков



Л. Ю. Владимирова



Н. С. Бесова

Безопасность и эффективность афлиберцепта с режимом FOLFIRI в лечении метастатического колоректального рака в реальной клинической практике: результаты российского проспективного мультицентрового наблюдательного исследования SAFETRAP

Е. В. Артамонова, д.м.н., проф., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 1¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии²

В. А. Горбунова, д.м.н., проф., гл. научный консультант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹

А. А. Мещеряков, д.м.н., проф., зав. онкологическими отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 2¹

Л. Ю. Владимирова, д.м.н., проф., зав. отделом лекарственного лечения опухолей, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1³

Н. С. Бесова, к.м.н., в.н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Safety and efficacy of aflibercept in FOLFIRI regime in treatment of metastatic colorectal cancer in real clinical practice: results of Russian prospective multicentre observational study SAFETRAP

E. V. Artamonova, V. A. Gorbunova, A. A. Meshcheryakov, L. Yu. Vladimirova, N. S. Besova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia; Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia; National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Резюме

Цель. Основной задачей проспективного многоцентрового наблюдательного исследования являлась оценка побочных проявлений, наблюдающихся во время проведения комбинированной терапии афлиберцептом с режимом FOLFIRI в реальной клинической практике. Несмотря на большой опыт использования афлиберцепта в федеральных онкологических центрах, данный режим все еще воспринимается профессиональным сообществом как имеющий тяжелый профиль переносимости по сравнению с другими режимами химиотерапии, включающими антиангиогенные препараты. Принимая во внимание ограниченный опыт использования афлиберцепта в России, критически важно было оценить и документально обозначить побочные проявления, наблюдающиеся в процессе терапии в режиме «афлиберцепт + FOLFIRI» у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР) в условиях реальной клинической практики. **Методы.** Отбор центров для участия в исследовании производился методом рандомизации. Отобрано 20 центров, имеющих опыт лечения больных мКРР. Исследователям было рекомендовано последовательно регистрировать всех пациентов, соответствующих критериям отбора. Общее число пациентов, включенных в исследование, составило 101. Подлежали оценке данные 91 больного. 14 (15,4%) больных из 91 не соответствовали критериям включения и были исключены из анализа: 10 не получали оксалиплатин во время последней линии химиотерапии, предшествующей включению в исследование, у 4 прогрессирование болезни возникло более чем за 6 месяцев после окончания адъювантной терапии. **Результаты.** В целом 265 событий, зарегистрированных как побочные проявления от проводимого лечения (TEAEs), наблюдались у 77 пациентов, подлежащих анализу в соответствии с протоколом.

Summary

Aim. The main objective of the prospective multicentre observational study is to describe adverse events occurred during treatment with aflibercept plus FOLFIRI therapy in real life practice. In despite of broad use of aflibercept in Federal oncological centers, this regimen is still perceived by healthcare professionals (HCPs) as having worse safety profile in comparison with other antiangiogenic agents. Taking into account limited experience of using aflibercept in Russia it's critically important to evaluate and document adverse events occurred with treatment in aflibercept plus FOLFIRI regimen in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in real-life practice. **Methods.** The physician selection was performed as a random process. Twenty sites with experience in treatment of mCRC patients were selected. The investigators were encouraged to enroll all patients meeting eligibility criteria in consecutive manner. Total number of included patients into the study patient was 101. Data were evaluable for 91 patients. 14 of 91 (15.4%) patients didn't meet inclusion criteria and were excluded from the per protocol analysis: 10 patients didn't receive oxaliplatin within the last line of therapy preceding inclusion into the study and in 4 patients progression occurred more than 6 months after the end of adjuvant therapy. **Results.** Overall, 265 treatment emergent adverse events (TEAEs) occurred in the 77 patients analysed per protocol. In total, 23 grade 3 and 5 grade 4 TEAEs were reported by 16 and 4 patients, respectively. The most common TEAEs were nausea (68 events in 31 [40.3%] patients), diarrhea (43 events in 25 [32.5%] patients), hypertension (36 in 20 [26.0%] patients), neutropenia (29 events in 15 [19.5%]

В общем 23 случая токсичности III степени и 5 случаев IV степени возникли у 16 и 4 пациентов соответственно. Наиболее частыми побочными реакциями были тошнота (68 случаев у 31 [40,3%] пациента), диарея (43 случая у 15 [19,5%] пациентов), повышение давления (36 случаев у 20 [26,0%] пациентов), нейтропения (29 случаев у 15 [19,5%] пациентов), астенция (28 случаев у 12 [15,6%] пациентов). Три случая стоматита I–II степени возникли у 2 больных, у 1 пациента зарегистрирован случай носового кровотечения I степени. Не зарегистрировано возникновения желудочно-кишечных перфораций, фистул, изъязвлений, артериальных или венозных тромбозов. В течение этого исследования документировано семь случаев серьезных побочных проявлений у 5 (6,5%) из 77 пациентов. Из-за нежелательных явлений терапия была отменена у 5 (11,1%) из 45 пациентов. Связанных с лечением случаев летальности не зарегистрировано. **Заключение.** Это национальное (русское) проспективное многоцентровое неинтервенционное исследование у пациентов с мКРР в ежедневной клинической практике показало, что афлиберцепт в комбинации с FOLFIRI характеризуется хорошей переносимостью и управляемым профилем безопасности, соответствующим результатам исследования III фазы VELOUR.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, химиотерапия, афлиберцепт, нежелательные явления.

patients), asthenia (28 events in 12 [15.6%] patients). Three cases of grade 1–2 stomatitis were reported in 2 (2.6%) patients. And one patient reported grade 1 epistaxis during the study. There was no case of gastrointestinal perforation, fistula development, ulceration, arterial or venous thromboembolism. During this study seven serious adverse events were documented in 5 (6.5%) patients of 77. The reason for treatment discontinuation in 5 (11.1%) of 45 cases was adverse event. No death, classified as related to any component of therapy, was reported in this study. **Conclusion.** This national (Russian) prospective multicentre non-interventional study conducted in patients with mCRC in daily practice suggests that aflibercept plus FOLFIRI has a manageable safety profile in line with VELOUR phase III study.

Key words: metastatic colorectal cancer, chemotherapy, aflibercept, adverse events.

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в структуре заболеваемости и второе в структуре смертности от злокачественных новообразований в мире: по статистике за 2018 год, зарегистрировано 1849 518 новых случаев КРР, 880 792 пациента погибли [1]. Большинство пациентов с метастатической формой заболевания имеют нерезектабельные метастазы, которые не могут быть излечены, однако разработанная в последние несколько лет стратегия персонализированного последовательного назначения таргетных препаратов и различных схем химиотерапии (ХТ) позволяет добиться максимального продления жизни при сохранении ее качества.

Необходимость обеспечения долгосрочного контроля роста опухоли привела к возрастанию роли терапии второй линии, одной из важнейших опций которой является комбинация FOLFIRI с афлиберцептом. Это объясняется тем, что применение оксалиплатин-содержащего режима в первой линии с последующим переходом на схему FOLFIRI представляется оптимальным вариантом выбора последовательной терапии для большинства больных с нерезектабельными метастазами (особенно с учетом возможности повторного назначения оксалиплатина в поздних линиях у части пациентов) [2] и наиболее часто используется в реальной клинической практике в РФ. Эффективным и универсальным комбинаторным партнером для режима FOLFIRI во второй линии является антиангиогенный препарат афлиберцепт – рекомбинантный гибридный белок, который состоит из двух фрагментов экстрацеллюлярных доменов рецепторов VEGFR 1 и VEGFR 2 (они обеспечива-

ют основные механизмы действия), соединенных с Fc-фрагментом молекулы иммуноглобулина G1 (IgG1) человека (эта часть отвечает за фармакокинетику). Благодаря такому уникальному строению афлиберцепт становится настоящей ловушкой (VEGF Trap) факторов роста и блокирует различные изоформы VEGF (VEGF-A и -B), а также PlGF, предотвращая их взаимодействие с эндогенными рецепторами. В многочисленных экспериментальных работах и исследованиях I и II фазы афлиберцепт продемонстрировал многообещающие результаты [3, 4, 5, 6, 7], после чего было проведено рандомизированное исследование III фазы VELOUR по оценке эффективности добавления афлиберцепта к режиму FOLFIRI во второй линии терапии мКРР.

В этом исследовании на широкой популяции пациентов было показано, что добавление афлиберцепта к комбинации FOLFIRI во второй линии терапии мКРР достоверно увеличивало все показатели эффективности, включая общую выживаемость (отношение риска ОР для ОВ = 0,817; $p = 0,0032$), выживаемость без прогрессирования (ОР для ВБП = 0,758; $p = 0,00007$) и частоту объективного ответа (ЧОО 19,8 против 11,1%; $p = 0,0001$) [8, 9]. Выигрыш в показателях выживаемости не взаимосвязан со статусом ECOG, локализацией метастазов и предшествующим применением бевацизумаба в первой линии лечения: польза от назначения афлиберцепта регистрировалась во всех подгруппах пациентов [10, 11, 12]. Общая частота нежелательных явлений (НЯ) была практически одинаковой и составила 99,2 против 97,2% для афлиберцепта и контроля соответственно, однако побочные эффекты III–IV степени чаще

регистрировались в экспериментальной группе (83,5 против 62,5%) [8, 9]. Применение афлиберцепта ассоциировалось не только с типичными для антиангиогенной терапии НЯ, но и с увеличением частоты диареи и нейтропении [8, 9], поэтому его интеграция в повседневную клиническую практику онкологических учреждений, которые не участвовали в клинических исследованиях афлиберцепта, столкнулась с некоторыми сложностями, обусловленными отсутствием практического опыта работы с препаратом.

Необходимо отметить, что одной из общих проблем рандомизированных исследований является жесткий прескрининговый и скрининговый отбор пациентов с исключением случаев с серьезной сопутствующей патологией, статусом ECOG 2–3 (как правило, допускается только статус ECOG 0–1), неуточненным анамнезом адъювантной терапии или отсутствием измеряемых очагов, что нередко встречается в рутинной практике. Поэтому переносимость комбинаций и режимов химио- и таргетной терапии в реальной жизни может отличаться от данных, полученных в рандомизированных программах, и влиять в том числе на эффективность лечения. Кроме того, многоцентровые международные клинические исследования представляют в основном усредненные результаты для всей когорты испытуемых, и эти данные не всегда сопоставимы с результатами, полученными в конкретной стране (популяции). Именно поэтому в настоящее время в мире все шире проводятся наблюдательные исследования, позволяющие оценить эффективность и переносимость препарата в конкретной неотобранной популяции пациентов.

В нашей работе представлены результаты российского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования SAFETRAP (AFLIBL07978) по оценке безопасности и эффективности комбинации «афлиберцепт + FOLFIRI» в повседневной клинической практике у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР), которые ранее получали лечение на основе оксалиплатина.

Материалы и методы

Дизайн исследования: национальное (российское) проспективное многоцентровое неинтервенционное исследование по контролю безопасности препарата афлиберцепт в комбинации с FOLFIRI в реальной клинической практике у пациентов с мКРР, ранее получавших лечение на основе оксалиплатина. После включения в исследование пациент получал до 12 циклов терапии комбинацией афлиберцепта с FOLFIRI (до 7 месяцев лечения) с последующим наблюдением в течение месяца.

Первичная цель исследования

Оценить нежелательные явления, возникающие в процессе терапии афлиберцептом в комбинации с FOLFIRI, в реальной клинической практике в Российской Федерации.

Дополнительные цели исследования

Описать: нежелательные явления из группы особого интереса, к которым относятся артериальная гипертензия, протеинурия, кровотечение, перфорации органов желудочно-кишечного тракта, фистула, артериальная и венозная тромбоземболия, диарея, нейтропения и стоматит или изъязвления; объем терапии, в том числе в возрастных подгруппах младше 65 и старше 65 лет с предшествующим применением бевацизумаба или без него; предшествующее лечение пациентов, в том числе в подгруппах с (без) антиEGFR-препаратов; последующее лечение (после химиотерапии афлиберцептом с FOLFIRI), а также оценить время до прогрессирования заболевания (ВДП) по оценке исследователей; частоту объективного ответа (ЧОО), по оценке исследователей; частоту назначения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

(Г-КСФ); общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП).

Чтобы обеспечить объективное отражение реальной клинической практики в РФ, мы случайным образом отобрали 20 онкологических клинических центров, имеющих опыт лечения пациентов с мКРР, непосредственно набор пациентов осуществляли 16. В исследование включались все обратившиеся в данные центры пациенты с метастатическим раком ободочной или прямой кишки, ECOG менее 2, которым, по решению врача, участвующего в исследовании, была показана терапия комбинацией афлиберцепта с FOLFIRI в соответствии с национальными рекомендациями и официальной инструкцией к препаратам. Ранее пациенты должны были иметь прогрессирование болезни во время или после ХТ с оксалиплатином, которая проводилась по поводу метастатического рака или в срок не более 6 месяцев от окончания адъювантной оксалиплатиносодержащей терапии.

Оценка токсичности лечения осуществлялась на каждом цикле в соответствии с классификацией NCI-CTCAE [13], для отдельного анализа были собраны сведения о специфической токсичности афлиберцепта, как наиболее значимой для клинической работы с антиангиогенными препаратами.

Выживаемость больного без прогрессирования (ВБП) болезни определялась как интервал времени от момента начала ХТ с афлиберцептом до регистрации прогрессирования процесса или смерти от любой причины, если таковая наступит раньше.

Общая выживаемость (ОВ) больного определялась как интервал времени от момента начала ХТ с афлиберцептом до регистрации смерти пациента от любой причины.

Анализ выживаемости осуществлялся с помощью модели Каплана-Майера. Анализ данных выполнен с помощью статистической программы SPSS 21.

Результаты

Набор в исследование осуществляли 16 исследовательских центров, информированное согласие подписали 103 пациента, из них двое не соответ-

ствовали критериям включения и для 10 не были предоставлены индивидуальные регистрационные карты (ИРК), поэтому в полный анализ был включен 91 пациент. При изучении ИРК оказалось, что 14 пациентов не полностью соответствовали критериям включения, так как или получали оксалиплатин не в предшествующей линии терапии, а ранее ($n = 10$), или время от окончания адъювантной терапии до прогрессирования было более 6 месяцев, что не соответствовало требованиям протокола. Таким образом, в анализ терапии в соответствии с протоколом было включено 77 пациентов.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Мужчин было 36 (46,8%), женщин – 41 (53,2%), медиана возраста составила 57 лет (от 36 до 76), медиана массы тела – 78 кг (49–122), медиана роста – 170 см (148–188), и медиана индекса массы тела – 26,7 (в среднем 27,6; от 18 до 38,5). Статус ECOG 0 отмечен у 37 (48,1%) пациентов, ECOG 1 – у 40 (51,9%). Рак ободочной кишки диагностирован в 43 (55,8%) случаях, рак прямой кишки – в 34 (44,2%), гистологических у всех 100% была выявлена аденокарцинома, исходно IV стадия диагностирована у 48 (62,3%). Молекулярно-генетический анализ различного объема был выполнен не у всех включенных в исследование пациентов, мутации гена *KRAS* выявлены в 36,4% случаев (20 из 55), мутации гена *NRAS* – в 23,8% (10 из 42) и мутации гена *BRAF* – в 12,5% (2 из 16) случаев.

Медиана времени от момента выявления отдаленных метастазов до включения в исследование составила 1,1 года (0,0–6,8). Наиболее частой локализацией метастазов были печень – 71,4% (55 из 77), легкие – 33,8% (26 из 77), лимфатические узлы – 27,3% (21 из 77) и брюшина – 15,6% (12 из 77); в единичных случаях выявлены метастазы в костях – 3,9% (3 из 77), коже – 2,6% (2 из 77), по 1 случаю – в яичниках (1,3%), надпочечниках (1,3%) и спинном мозге (1,3%). Предшествующее лечение включало операцию у 85,7% (66 из 77) пациентов, лучевую терапию – у 13% (10 из 77), бевацизумаб получали 14,3% (11 из 77), антиEGFR – 15,6% (12 из 77).

В популяции «получавших лечение в соответствии с протоколом» ($n = 77$) 28,6% (22 из 77) закончили все 12 циклов терапии комбинацией афлиберцепта с FOLFIRI; 58,4% (45 из 77) досрочно прекратили лечение; кроме того, связь с пациентами была утрачена в 6,5% случаев; умер 1 (1,3%); другое – 5,2%. Причиной досрочного прекращения исследуемой терапии ($n = 45$) в подавляющем большинстве случаев было прогрессирование заболевания (62,2%) и только в 11,1% – нежелательное явление; 26,7% пациентов имели другие причины (табл. 2). По отношению ко всей популяции из 77 пациентов лечение прекратили досрочно в связи с прогрессированием 36,4% (28 из 77), из-за нежелательного явления – 6,5% (5 из 77).

Интенсивность дозового режима была высокой, медиана средней дозы афлиберцепта на цикл составила 300 мг (145,3–400,0), то есть 4 мг/кг (2,2–5,6) при медианной суммарной дозе (AUC) 1888 мг (220–4800), то есть 24,3 мг/кг (3,9–66,7). У пациентов до 65 лет медиана средней дозы афлиберцепта на цикл составила 300 мг (145,3–400,0), то есть 4,0 мг/кг (2,2–4,8) при медианной суммарной дозе (AUC) 1904 мг (220–4800), то есть 24,1 мг/кг (3,9–58,1). В подгруппе 65 лет и старше медиана средней дозы афлиберцепта на цикл не отличалась и составила 300 мг (200–400), то есть 4,0 мг/кг (2,9–5,6) при медианной суммарной дозе (AUC) 1800 мг (720–4800), то есть 25 мг/кг (8,7–66,7). У пациентов, которые ранее получали бевацизумаб, медиана средней дозы афлиберцепта на цикл составила 280 мг (222–350), то есть 4,0 мг/кг (2,7–4,0) при медианной суммарной дозе (AUC) 1400 мг (44–4104), то есть 16 мг/кг (7,9–48,0). В подгруппе ранее не получавших бевацизумаб медиана средней дозы афлиберцепта на цикл была достоверно выше и составила 300 мг (145,3–400,0), то есть 4,0 мг/кг (2,2–5,6) при медианной суммарной дозе (AUC) 1904 мг (220–4800), то есть 24,4 мг/кг (3,9–66,7). Интересно, что медиана числа циклов лечения у пациентов младше 65 лет составила 6,5 (от 1 до 12), тогда как в подгруппе 65 лет и старше была 8,0 (от 3 до 12), что свидетельствует о хорошей переносимости лечения возрастными пациентами. Медианное количество циклов

Таблица 1
Характеристика включенных в исследование пациентов

Фактор		n = 77	Процент
Возраст, медиана Средняя (σ)		57 (36–76) 56,1 (8,6)	
Возрастная группа	До 65 лет	64	83,1
	После 65 лет	13	16,9
Пол	Женский	41	52,5
	Мужской		
ECOG	0	37	48,1
	1	40	51,9
Первичная опухоль	Удалена	66	85,6
	Не удалена	11	14,4
Гистология	Аденокарцинома	77	100,0
Молекулярно-генетический анализ			
Статус KRAS, n = 55	Мутация	20	36,4
	Дикий тип	55	63,6
Статус NRAS, n = 42	Мутация	10	23,8
	Дикий тип	32	76,2
Статус BRAF, n = 16	Мутация	2	12,5
	Дикий тип	14	87,5
Локализация метастазов		n = 77	Процент
	Печень	55	71,4
	Легкие	26	33,8
	Лимфатические узлы	21	27,3
	По брюшине	12	15,6
	Кости	3	3,9
	Кожа	2	2,6
	Яичники	1	1,3
	Надпочечники	1	1,3
	Спинальный мозг	1	1,3

Таблица 2
Причины прекращения лечения и участия в исследовании

Характеристика	Всего	
Причины прекращения участия в исследовании	n (%)	95%-ный ДИ*
Досрочно прекратили лечение	45 (58,4)	[41,2–73,9]
Закончили 12 циклов терапии афлиберцептом/FOLFIRI	22 (28,6)	[15,8–41,9]
Прекращение наблюдения в рамках исследования из-за утраты связи с пациентом	5 (6,5)	[1,8–20,7]
Другое*	4 (5,2)	[1,3–19,0]
Умерли	1 (1,3)	[0,1–13,2]
Причины досрочного прекращения исследуемой терапии, n = 45 (100%)		
Прогрессирование заболевания	28 (62,2)	[44,1–77,5]
Другое*	12 (26,7)	[14,0–44,8]
Нежелательное явление	5 (11,1)	[4,0–27,4]

Примечание: * – ДИ – доверительный интервал; * – недоступность препарата или по просьбе пациента.

у ранее получавших бевацизумаб было 4 (от 2 до 12); у пациентов, которые ранее не получали бевацизумаб, – 7 (от 1 до 12), различия недостоверны.

Мы провели сравнение причин прекращения терапии афлиберцептом в нашем наблюдательном исследовании и рандомизированном клиническом исследовании III фазы VELOUR [9], данные представлены в табл. 3. В целом в нашем исследовании афлиберцепт отменялся из-за токсичности значительно реже (всего 2,6 против 26,6%), также

реже причиной отмены было прогрессирование болезни (36,4 против 49,8% соответственно), табл. 3.

Основной конечной точкой исследования была оценка частоты и степени выраженности (НЯ). В выборке пациентов, получавших терапию в соответствии с протоколом ($n = 77$ –100%), отмечено 265 НЯ, причем у каждого из пациентов было зарегистрировано как минимум одно нежелательное явление. Медиана степени тяжести НЯ составила 2,0; НЯ III и IV степени

Таблица 3
Число циклов и причины отмены терапии: сравнение с исследованием VELOUR

Причины отмены терапии	Популяция «по протоколу», n = 77 (100%)	VELOUR, n = 611 (100%)
Медиана числа циклов афлиберцепта	7 (1–12)	9 (1–50)
Прогрессирование	28 (36,4%)	49,8%
Нежелательное явление: – привело к отмене любого компонента терапии – привело к отмене афлиберцепта	5 (6,5%) 2 (2,6%)	– 26,6%
Другое	22 (28,6%)	–
Продолжает терапию	Не применимо	23,1%
Завершение терапии	22 (28,6%)	Не применимо

Таблица 4
Общее описание нежелательных явлений

Характеристика	n = 77	n = 91
Общая частота НЯ	77 (100%)	91 (100%)
Степень тяжести НЯ для каждого пациента: медиана	2	2
НЯ в зависимости от степени тяжести: число пациентов (%) и число явлений		
Нежелательные явления I степени	18 (23,7%) 110	21 (23,3%) 119
Нежелательные явления II степени	38 (50%) 123	47 (52,2%) 143
Нежелательные явления III степени	16 (21,1%) 23	18 (20,0%) 25
Нежелательные явления IV степени	4 (5,3%) 5	4 (4,4%) 5
Отсутствующее значение	1 (1,3%) 4	1 (1,3%) 4
Характеристика НЯ III и IV степени тяжести: число пациентов (%) и число явлений		
Связаны с афлиберцептом	33 (42,9%) 81	40 (44,0%) 90
Привели к прекращению терапии афлиберцептом	2 (2,6%) 2	3 (3,3%) 4
Связаны с 5-ФУ	60 (77,9%) 195	66 (72,5%) 209
Привели к прекращению терапии 5-ФУ	2 (2,6%) 2	2 (2,2%) 2
Связаны с иринотеканом	58 (75,3%) 180	66 (72,5%) 200
Привели к прекращению терапии иринотеканом	2 (2,6%) 4	2 (2,2%) 4
Связаны с фолином кальция	11 (14,3%) 53	12 (13,2%) 54
Привели к прекращению терапии фолином кальция	1 (1,3%) 1	1 (1,3%) 1
Серьезные НЯ	5 (6,5%) 7	6 (6,6%) 8

(28 событий) отмечены у 26,3% (20 из 77) пациентов, в том числе 23 события III степени – у 21,1% (16 из 77) и 5 событий IV степени – у 5,3% (4 из 77), табл. 3. Необходимо отметить, что любые нежелательные явления, связанные с афлиберцептом, были зарегистрированы у 42,9% (33 из 77) пациентов, однако они привели к прекращению терапии только в 2 (2,6%) случаях, остальные эпизоды токсичности и прекращения лечения были связаны с химиотерапией. Всего в исследовании было зарегистрировано семь серьезных НЯ у 5 (6,5%) пациентов из 77. При анализе общей популяции (n = 91) новых данных по безопасности в реальной клинической практике не получено, см. табл. 4.

К наиболее распространенным НЯ, возникшим в ходе исследования, относились:

- тошнота – 68 случаев (только I–II степени) отмечены у 31 (40,3%) пациента из 77. Всего 2 (2,94%) случая из 68 были классифицированы как связанные с афлиберцептом;
- диарея – 43 случая отмечены у 25 (32,5%) пациентов из 77, включая три явления III степени тяжести; случаев IV степени или диареи, классифицированной как СНЯ, не отмечено. Только 2 (4,7%) явления из 43 были расценены как связанные с афлиберцептом (табл. 4);
- артериальная гипертензия – 36 случаев отмечены у 20 (26%) пациентов из 77. 11 (31,4%) яв-

ний из 36 были III и IV степени тяжести: 10 (28,6%) явлений III степени и 1 (2,9%) случай IV степени; кроме того, еще одно явление было классифицировано как СНЯ. Большинство случаев артериальной гипертензии (30 [83,3%] из 36) были расценены как связанные с афлиберцептом (табл. 4);

- нейтропения – 29 случаев отмечены у 15 (19,5%) пациентов из 77; 11 (37,9%) из 29 были III и IV степени тяжести, включая 7 (24,1%) явлений III степени и 4 (13,8%) явления IV степени; 14 (48,3%) из 29 случаев нейтропении были классифицированы как связанные с афлиберцептом (табл. 4);
- слабость – 28 случаев только I и II степени тяжести отмечены у 12 (15,6%) пациентов из 77. 11 (39,3%) случаев из 28 расценены как связанные с афлиберцептом.

В качестве НЯ специального интереса рассматривались артериальная гипертензия, протеинурия, кровотечение, желудочно-кишечная перфорация, образование фистулы, артериальная и венозная тромбоэмболия, диарея, нейтропения и стоматит, изъязвление (табл. 5).

Кроме артериальной гипертензии, из группы класс-специфических для антиангиогенных препаратов нежелательных явлений был отмечен только один геморрагический случай (носовое кровотечение) I степени тяжести, причем исследователи не классифицировали его как связанный с какими-либо компонентами лечения. Случаев желудочно-кишечной перфорации, образования фистулы, изъязвления, артериальной или венозной тромбоэмболии не отмечено. Также не выявлено случаев клинически значимой протеинурии, однако этот факт может объясняться в том числе недооценкой риска развития этого нежелательного явления в реальной клинической практике, так как эффективный контроль и оценка степени протеинурии требуют в том числе обеспечения сдачи на анализ суточной мочи.

Всего в исследовании было зарегистрировано семь серьезных нежелательных явлений у 5 (6,5%) пациентов из 77, получавших лечение в соответствии с протоколом: 1 – артериальная гипер-

тензия, 2 – кишечная непроходимость, 1 – фибрилляция предсердий, 1 – парапроктит, 1 – параректальный абсцесс, 1 – смерть по неизвестной причине.

Также одной из задач исследования была оценка частоты назначения ГКСФ: препарат применялся хотя бы раз у 11 (14,3 %) пациентов из 77 с максимальной частотой перед вторым, третьим и четвертым курсами лечения, то есть в начале терапии.

Кроме анализа переносимости, мы оценили эффективность комбинации афлиберцепта с FOLFIRI в российской популяции пациентов, получающих лечение в реальной клинической практике (табл. 6). Частота объективного ответа (ЧОО) составила 26,0 % частичных регрессий опухоли, в 39,0 % случаев отмечена стабилизация, еще в 24,7 % – прогрессирование заболевания; у 10,4 % пациентов оценить ответ не удалось, так как они досрочно прекратили участие после четырех или менее циклов лечения. Таким образом, объективный ответ зарегистрирован в 26,0 % случаев, а контроль болезни (объективный ответ плюс стабилизация) достигнут в 65,0 % наблюдений.

Последующее лечение (после 12 курсов химиотерапии афлиберцептом с FOLFIRI) было запланировано у 45 (58,4 %) пациентов из 77. Большинство (97,8 %) из них получали химиотерапию. Наиболее часто назначаемым препаратом, используемым после выхода из протокола, был капецитабин (45,5 %).

Медиана времени до прогрессирования составила 23,6 недели, медиана выживаемости без прогрессирования – также 23,6 недели (табл. 6, рис. 1). Медиана общей выживаемости в рамках исследования не достигнута (рис. 2), умерли 20 из 77 пациентов.

Обсуждение

Несмотря на широкое использование афлиберцепта с FOLFIRI в федеральных онкологических центрах, этот режим все еще воспринимается медицинскими работниками как терапия с менее благоприятным профилем безопасности по сравнению с другими антиангиогенными препаратами. Учитывая ограниченный опыт применения афлиберцепта в России, было решено провести наблюдательное исследование, чтобы оценить и задокументировать нежелательные явления, возникающие при лечении афлиберцептом с FOLFIRI в реальной клинической практике.

Таблица 5
Нежелательные явления специального интереса, отмеченные в популяции (получивших лечение по протоколу) и во всей популяции

Нежелательное явление	Всего пациентов (%) и эпизодов	
	Популяция «по протоколу», n = 77	Все пациенты, n = 91
Артериальная гипертензия:	20 (26,0%) 36	25 (27,5%) 43
– I степени	3 (3,9%) 7	4 (4,4%) 9
– II степени	7 (26,0%) 17	10 (11,0%) 21
– III степени	8 (10,4%) 10	9 (9,9%) 11
– IV степени	1 (5,3%) 1	1 (1,1%) 1
Значение отсутствует	1 (5,3%) 1	1 (1,1%) 1
СНЯ	1 (5,3%) 1	1 (1,1%) 1
Диарея:	25 (32,5%) 43	28 (30,8%) 48
– I степени	6 (7,8%) 12	7 (7,7%) 13
– II степени	16 (21,8%) 28	18 (19,8%) 32
– III степени	3 (3,9%) 3	3 (3,3%) 3
– IV степени	0	0
СНЯ	0	0
Нейтропения:	15 (19,5%) 29	17 (18,7%) 32
– I степени	3 (3,9%) 7	4 (4,4%) 8
– II степени	5 (6,5%) 11	6 (6,6%) 13
– III степени	4 (5,2%) 7	4 (4,4%) 8
– IV степени	3 (3,9%) 4	3 (3,3%) 4
СНЯ	0	0
Стоматит:	2 (2,6%) 3	4 (4,4%) 6
– I степени	2 (2,6%) 3	3 (3,3%) 5
– II степени	0	1 (1,1%) 1
Кровянистые выделения из носа	1 (5,3%) 1	1 (5,3%) 1
Кровотечение III–IV степени	0	0
Протеинурия более 1 г/л	0	0
Тромбоземболия	0	0
Перфорация	0	0
Образование фистулы	0	0

Таблица 6
Эффективность комбинации афлиберцепта с FOLFIRI в российской популяции пациентов, получающих лечение в реальной клинической практике

Показатель	Популяция «по протоколу», n = 77 (100%)	95 %-ный ДИ
Объективный ответ на лечение:		
– частичный ответ	20 (26,0%)	[13,8–43,4]
– стабилизация	30 (39,0%)	[24,0–56,4]
– прогрессирование	19 (24,7%)	[12,9–42,0]
– неизвестно или невозможно оценить	8 (10,4%)	[3,7–25,7]
ВДП: медиана, недели	23,6	[20,4–30,4]
ВБП: медиана, недели	23,6	[18,7–30,4]
ОВ: медиана, недели	Не достигнута	

тальное исследование, чтобы оценить и задокументировать нежелательные явления, возникающие при лечении афлиберцептом с FOLFIRI в реальной клинической практике.

В национальное (российское) проспективное многоцентровое неинтервенционное исследование по мониторингу безопасности препарата Залтрап (афлиберцепт) в комбинации с FOLFIRI у пациентов с метастатическим колоректальным раком, ранее получавших оксалиплатин, было включено 77 больных, которые со-

ответствовали условиям протокола. Лечение проводили в 16 медицинских центрах в условиях реальной клинической практики. Наиболее распространенными участками метастазирования на момент включения в исследование были печень, легкие, лимфатические узлы и брюшная полость, что соответствует профилю пациентов, включенных в исследование VELOUR. В нашем исследовании, по сравнению с исследованием VELOUR, популяция пациентов была незначительно моложе (медианы воз-

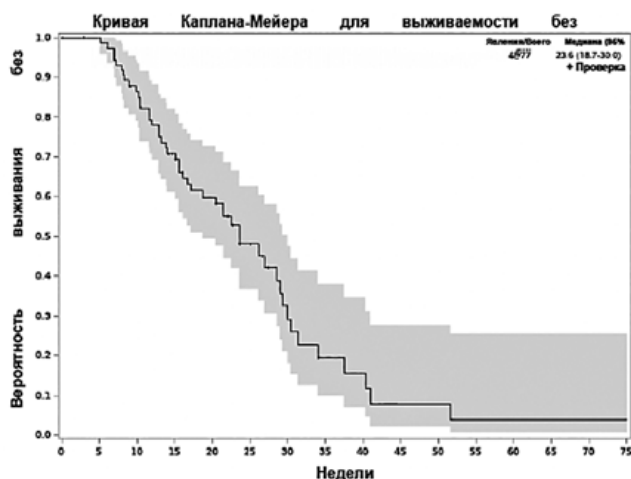


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования болезни (n = 77).

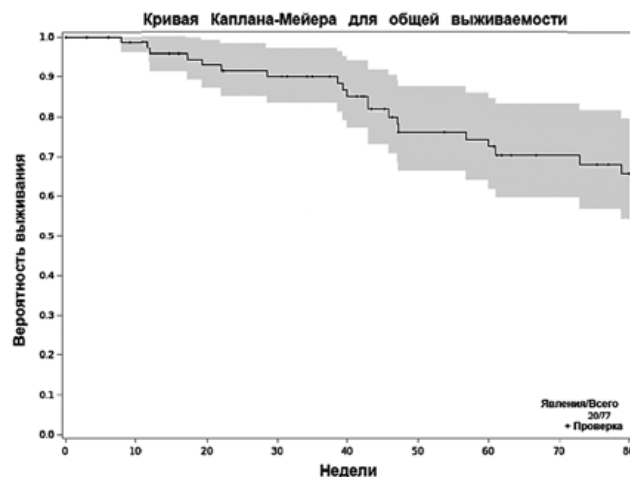


Рисунок 2. Общая выживаемость (n = 77).

раста: 57 и 61 год соответственно), несколько большей была доля женщин (53,2 против 40,4%) и первичных опухолей с локализацией в прямой кишке (44,2 против 32,2%). В отношении предшествующего лечения популяции были сопоставимыми и достаточно предлеченными, наши пациенты ранее несколько реже получали бевацизумаб (14,3 против 27,6%), однако чаще получали антиEGFR-антитела (15,6 против 5,1%).

Полностью завершили запланированные 12 циклов терапии афлиберцептом с FOLFIRI 28,6% пациентов, а 58,4% прекратили терапию досрочно, в том числе 36,4% (28 из 77) из-за прогрессирования заболевания. При сравнении причин прекращения терапии с РКИ III фазы VELOUR можно отметить, что в нашем проспективном наблюдательном исследовании афлиберцепт отменялся из-за токсичности значительно реже (всего 2,6%), чем в исследовании VELOUR (26,6%), также реже причиной отмены было прогрессирование болезни (36,4 против 49,8% соответственно). Однако следует заметить, что такое сравнение имеет определенные ограничения: в нашем протоколе планировалось проведение до 12 циклов лечения, в то время как в исследовании VELOUR пациенты должны были получать терапию до прогрессирования болезни (проведено максимум 50 циклов), это объясняет некоторое отличие медианы числа циклов афлиберцепта – 7 (от 1 до 12) и 9 (от 1 до 50) соответственно. Кроме того, в нашем исследовании отсутствует

опция «продолжают терапию», так как анализ проведен после завершения всей программы.

Основная цель нашего исследования заключалась в описании нежелательных явлений, возникающих во время лечения комбинацией афлиберцепта с FOLFIRI в реальной клинической практике. Во время исследования все пациенты (77–100%) испытали как минимум одно нежелательное явление, что согласуется с данными РКИ VELOUR. В другом наблюдательном исследовании по оценке токсичности и эффективности комбинации афлиберцепта и FOLFIRI, проведенном в Российской Федерации, нежелательные явления любой степени были зарегистрированы всего лишь у 72% пациентов, однако это исследование было ретроспективным, поэтому более низкий процент НЯ может объясняться определенным недореPORTированием побочных эффектов при ретроспективном сборе данных [14].

Несмотря на то что любые нежелательные явления, связанные с афлиберцептом, были зарегистрированы в нашем исследовании у 42,9% (33 из 77) пациентов, они привели к прекращению терапии только в 2 (2,6%) случаях, и это значительно ниже, чем в исследовании VELOUR (26,6%); еще три случая токсичности и прекращения лечения в нашем исследовании были связаны с самой химиотерапией. Необходимо отметить, что в упомянутом выше ретроспективном наблюдательном исследовании афлиберцепта в российской популяции [14] также был отмечен низкий

процент прекращения терапии в связи с нежелательными явлениями (12,1%) в отличие, например, от подгруппы пациентов из Италии, которым в исследовании ASQoP в 27,5% случаев прекратили введение афлиберцепта в связи с токсичностью [15]. С другой стороны, промежуточный анализ всех результатов открытой однорукавной наблюдательной программы «Безопасность и качество жизни на терапии афлиберцептом» (ASQoP), оценивающей влияние второй линии лечения афлиберсептом с FOLFIRI на качество жизни и переносимость терапии у пациентов с мКРП в реальных условиях (в той же популяции, что и исследование VELOUR) показал, что связанные с афлиберцептом НЯ в исследованиях ASQoP и VELOUR похожи, но частота некоторых НЯ в ASQoP оказалась ниже. Это может быть следствием более гибкого дозирования режима FOLFIRI или большего опыта в управлении побочными эффектами в современной ежедневной клинической практике [15].

В целом за время проведения нашего исследования отмечено 265 нежелательных явлений, спектр которых соответствовал исследованию VELOUR [11] и данным других наблюдательных программ [14, 15, 16, 17]. Большинство эпизодов токсичности были I–II степени тяжести, только 28 НЯ III–IV степени отмечены у 20 (26,3%) пациентов из 77, и наконец всего семь серьезных НЯ было зарегистрировано у 5 (6,5%) пациентов из 77. При оценке класс-специфической токсичности, связанной с применением антиангиогенных препаратов, можно отметить,

что частота артериальной гипертензии III–IV степени была низкой (15,7% пациентов), кроме того, отмечен только один геморрагический эпизод (носовое кровотечение I степени тяжести), а случаев желудочно-кишечной перфорации, образования фистулы, изъязвления, артериальной или венозной тромбоэмболии не наблюдали. Кроме того, в исследовании VELOUR применение афлиберцепта ассоциировалось с увеличением частоты случаев диареи и нейтропении, однако в нашей популяции частота этих видов токсичности значимой (III–IV) степени была низкой: три эпизода диареи только III степени были зарегистрированы у 3,3% пациентов, 11 эпизодов нейтропении III–IV степени – только у 9,1% больных. Это согласуется с выводами последнего анализа 40 различных (клинических и наблюдательных) исследований афлиберцепта при мКРР, показавшего, что препарат характеризуется управляемым профилем безопасности, который является сходным в разных географических регионах; гипертоническая болезнь III степени и выше, а также протеинурия являются одними из наиболее часто встречающихся видов токсичности [19].

Эффективность режима «афлиберцепт + FOLFIRI» в нашем проспективном наблюдательном исследовании достигла 26,0% частичных регрессий опухоли во всей популяции пациентов и 29,0% в популяции, пригодной для оценки объективного ответа. Этот результат превышает данные РКИ III фазы VELOUR (19,8% частичных регрессий опухоли) и результаты ретроспективного [14] российского наблюдательного исследования (17,0% ЧОО), но уступает данным другой европейской наблюдательной программы, где было достигнуто 33,0% объективных ответов [18, 19]). Для второй линии терапии, с учетом общей предлеченности пациентов, такая частота объективного ответа является очень высокой, а воспроизводимые в реальной клинической практике результаты рандомизированного клинического исследования являются основой для выбора этой лечебной опции у пациентов, нуждающихся не только в контроле роста опухоли, но и в достижении ее регрессии (как правило,

это пациенты с симптомным течением заболевания, быстрым прогрессированием процесса или большим объемом опухолевого поражения). Медиана выживаемости без прогрессирования болезни в нашем исследовании составила 23,6 [95% ДИ: 18,7–30,0] недели, что примерно соответствует медиане ВБП 6,5 месяца, продемонстрированной в исследовании VELOUR и в других наблюдательных программах. Медиана ОВ не поддавалась оценке из-за малого количества событий, что в целом объясняется разницей между продолжительностью наблюдения в рамках исследования. Общая выживаемость пациентов, получавших комбинацию афлиберцепта с FOLFIRI, согласно данным исследования VELOUR, составляет 13,5 месяца. К сожалению, определенным ограничением оценки ответа на лечение и анализа времени до наступления события в проспективных и тем более ретроспективных наблюдательных программах является тот факт, что оценка объективного ответа основывается только на оценке исследователя без какого-либо централизованного подтверждения и осуществляется обычно после относительно короткого периода наблюдения.

В завершение обсуждения необходимо отметить, что список нежелательных явлений, наиболее часто документируемых в нашем исследовании, соответствовал списку, описанному для комбинации афлиберцепта с FOLFIRI в исследовании VELOUR, однако частота их была ниже. Эта разница может быть следствием наблюдательного характера нашего исследования и должна рассматриваться с осторожностью. С другой стороны, наша популяция характеризовалась соблюдением дозового режима применения афлиберцепта и сопоставимыми показателями эффективности, поэтому простая редукция дозы не может объяснить снижение токсичности. Схожие данные по эффективности и переносимости афлиберцепта приведены в последнем обзоре, включающем результаты 40 рандомизированных, нерандомизированных, наблюдательных проспективных и ретроспективных исследований [19]. Вероятно, ключевую роль в улучшении переносимости

терапии играют приобретение клинического опыта работы с препаратом и сопутствующие такому опыту своевременная профилактика и контроль нежелательных явлений.

Заключение

SAFETRAP – первое российское проспективное многоцентровое неинтервенционное исследование по мониторингу безопасности и оценке эффективности препарата Залтрап (афлиберцепт) в комбинации с режимом FOLFIRI в условиях реальной клинической практики у пациентов с метастатическим колоректальным раком, ранее получавших оксалиплатин.

Показано, что клинический профиль популяции пациентов соответствовал данным рандомизированного клинического исследования. Задокументированные нежелательные явления, возникающие во время лечения афлиберцептом в комбинации с FOLFIRI в реальных клинических условиях, включая частоту и описание нежелательных явлений особого значения, таких как артериальная гипертензия, протеинурия, кровотечение, желудочно-кишечная перфорация, развитие фистулы, артериальная и венозная тромбоэмболия, диарея, нейтропения и стоматит, регистрировались реже, чем в рандомизированном клиническом исследовании VELOUR. При этом частота объективного ответа на лечение, а также выживаемость без прогрессирования, время до прогрессирования заболевания и общая выживаемость не уступали данным, полученным в рандомизированном исследовании и других наблюдательных программах. В целом профиль эффективности и безопасности комбинации афлиберцепта с FOLFIRI в нашем исследовании согласуется с результатами ключевого регистрационного исследования афлиберцепта VELOUR, а комбинация афлиберцепта и FOLFIRI может быть рекомендована для широкого использования в ежедневной клинической практике при метастатическом раке толстой кишки.

Финансовая поддержка данного исследования оказана фармацевтической компанией Sanofi.

Список литературы

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2018; 0: 1–31. DOI: 10.3322/caac.21492. Available online at cacaerjournal.com.
- Артамонова Е. В., Манзюк А. В. Оптимизация второй линии лечения метастатического колоректального рака: новые возможности таргетной терапии. // Современная онкология 2016. – том 18, № 1. – С. 25–31.
- Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al: VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. Proc Natl Acad Sci USA 99: 11393–11398, 2002.
- Kim ES, Serur A, Huang J, et al: Potent VEGF blockade causes regression of coopted vessels in a model of neuroblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 99: 11399–11404, 2002.
- Limentani S, Just R, Purdham A, et al: A phase I dose escalation and pharmacokinetic study of intravenous aflibercept (VEGF Trap) plus FOLFOLX in patients with advanced solid tumors: Preliminary results. J Clin Oncol 26: 167s, 2008 (suppl; abstr 3556).
- Rixe O, Verslype C, Khayat D, et al: A phase I dose escalation (DE) and pharmacokinetics (PK) study of intravenous aflibercept (VEGF Trap) plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (I-LV5FU2) in patients with advanced solid tumors (STs). J Clin Oncol 26: 167s, 2008 (suppl; abstr 3557).
- Verslype C, Spano C, Van Cutsem E, et al: Validation of the selected dose of aflibercept (VEGF Trap) plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (I-LV5FU2) in a phase I clinical trial of patients (pts) with advanced solid tumors (STs): Preliminary results. J Clin Oncol 26: 631s, 2008 (suppl; abstr 14540).
- Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Intravenous (IV) aflibercept versus placebo in combination with irinotecan/5-FU (FOLFIRI) for second-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR): results of a multinational phase III trial (EFC 10262-VELOUR). Ann. Oncol., 2011; 22 (Suppl. 5): v10–v18.
- Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J. Clin. Oncol., 2012; 30: 3499–3506.
- Tabernero J., Van Cutsem E., Lakomy R. et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VEOUR trial. Eur. J. Cancer, 2014; 50: 320–331.
- Van Cutsem E., Joulain F., Hoff P.M. et al. Aflibercept plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI in second-line metastatic colorectal cancer: a post Hoc analysis of survival from the phase III VEOUR study subsequent to exclusion of patients who had recurrence during or within 6 months of completing adjuvant oxaliplatin-based therapy. Targ. Oncol., published online 26 dec 2015: DOI: 10.1007/s11523-015-0402-9.
- Chau I, Joulain F, Iqbal SU, Bridgewater J. A VEOUR post hoc subset analysis: prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with aflibercept and FOLFIRI. BMC Cancer, 2014 Aug 20; 14: 605. DOI: 10.1186/1471-2407-14-605.
- Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events v 4.02. 2009 [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40 (accessed Sept 15, 2009)].
- Федянин М. Ю., Владимиров А. Ю., Чубенко В. А., Артамонова Е. В., и др. Оценка токсичности и эффективности терапии комбинацией FOLFIRI и афлиберцепта при метастатическом раке толстой кишки в РР: первые результаты многоцентрового ретроспективного исследования. // Злокачественные опухоли. 2019; 9 (2): 53–63. https://doi.org/10.18027/2224-5057-0-0-0. ISSN 2224-5057 (печатная версия) ISSN 2587-6813 (онлайн версия).
- Riechmann R, Srimuninnimit V, Kavan P. Aflibercept plus FOLFIRI for 2nd line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term safety observation from the global aflibercept safety and quality-of-life (QoL) program (ASQoP). Annals of Oncology (2016) 27 (6): 149–206.
- Pastorino A, Di Bartolomeo M, Maiello E, et al. Aflibercept Plus FOLFIRI in the Real-life Setting: Safety and Quality of Life Data From the Italian Patient Cohort of the Aflibercept Safety and Quality-of-Life Program Study. Clin Colorectal Cancer, 2018 Sep; 17 (3): e457–e470.
- Montes AF, Lago NM, Rúa MC, et al. Efficacy and safety of FOLFIRI/aflibercept in second line treatment of metastatic colorectal cancer in a realworld population: Prognostic and predictive markers. Cancer Medicine, 2018; 1–8.
- Hofheinz R, Thaler J, Von Moos R, et al. Quality of life (QoL) and therapy management in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients treated with FOLFIRI and aflibercept in Germany, Switzerland, and Austria (GSA): Interim results of the non-interventional QoLtrap-study. Journal of Clinical Oncology 34, No. 4 suppl (February 2016) 681–681.
- Hofheinz RD, Derigs H, Piringer G, et al. Interim analysis of the non-interventional study QoLtrap (AIO-LQ-0113) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with aflibercept (AFL) + FOLFIRI: Efficacy according to age group <65 and >65 years. Annals of Oncology, 2018; 29 (suppl 8).
- Kei Muro, Taylor Salinardi, Arvind Rup Singh and Teresa Macarulla. Safety of Aflibercept in Metastatic Colorectal Cancer: A Literature Review and Expert Perspective on Clinical and Real-World Data. Cancers 2020, 12 (4), 844; https://doi.org/10.3390/cancers12040844.

Для цитирования: Артамонова Е. В., Горбунова В. А., Мешчеряков А. А., Владимиров А. Ю., Бесова Н. С. Безопасность и эффективность афлиберцепта в режиме FOLFIRI в лечении метастатического колоректального рака в реальной клинической практике: результаты российского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования SAFETRAP. Медицинский алфавит. 2020 (20): 6–14. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-6-14.

For citation: Artamonova E. V., Gorbunova V. A., Meshcheryakov A. A., Vladimirova L. Yu., Besova N. S. Safety and efficacy of aflibercept in FOLFIRI regime in treatment of metastatic colorectal cancer in real clinical practice: results of Russian prospective multicentre observational study SAFETRAP. Medical alphabet. 2020 (20): 6–14. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-6-14.

Пембролизумаб значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с препаратом брентуксимаб ведотин у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина

Компания MSD сообщила, что в исследовании KEYNOTE-204 пембролизумаб значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с препаратом брентуксимаб ведотин у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина (КЛХ). Исследование будет продолжено для оценки общей выживаемости. Профиль безопасности пембролизумаба в этом исследовании соответствовал данным предшествующих клинических исследований, при этом новых сигналов в отношении безопасности получено не было. Полученные результаты будут представлены на ближайшем конгрессе, а также поданы в регуляторные органы.

«Пациенты с классической лимфомой Ходжкина в основном молодого возраста и в случае отсутствия ремиссии после стандартной терапии сложно поддаются лечению», – сообщил д-р Джонатан Ченг (Jonathan Cheng), вице-президент научно-исследовательского подразделения MSD по клиническим исследованиям в онкологии. «Данные исследования KEYNOTE-204 продемонстрировали статистически достоверное и клинически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования при лечении пембролизумабом при прямом сравнении с препаратом брентуксимаб ведотин. Эти результаты служат подтверждением данных, полученных в исследовании II фазы KEYNOTE-087, и мы планируем в самое ближайшее время передать их в регуляторные органы».

В марте 2017 года на основании результатов исследования KEYNOTE-087 пембролизумаб был одобрен FDA для лечения взрослых пациентов и детей с рефрактерной КЛХ или рецидивом после трех или более линий предшествующей терапии. Исследование III фазы KEYNOTE-204 является подтверждающим

клиническим исследованием эффективности пембролизумаба у пациентов с рефрактерной или рецидивирующей КЛХ.

Компания MSD продолжает исследование пембролизумаба при онкогематологических заболеваниях в рамках клинической программы, включающей три регистрационных исследования при КЛХ и первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме и более 60 клинических исследований, инициированных исследователями. Кроме того, MSD исследует тирозинкиназу Брутона (ТКБ), ингибитор ARQ 531 (препарат МК-1026), который компания получила в результате приобретения компании ArQule. В настоящее время МК-1026 изучается при лечении В-клеточных лейкозов.

Об исследовании KEYNOTE-204

KEYNOTE-204 (ClinicalTrials.gov, NCT02684292) – это рандомизированное открытое клиническое исследование III фазы по оценке эффективности пембролизумаба в качестве монотерапии по сравнению с препаратом брентуксимаб ведотин при лечении пациентов с рецидивирующей или рефрактерной КЛХ. Первичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ), а вторичные конечные точки включали частоту объективных ответов (ЧОО), частоту полных ответов (ЧПО) и безопасность. В исследование было включено 304 пациента в возрасте 18 лет и старше, которых рандомизировали для получения одного из вариантов терапии:

- пембролизумаб (200 мг внутривенно в первый день каждого трехнедельного цикла (до 35 циклов) или
- брентуксимаб ведотин (1,8 мг/кг [максимальная доза 180 мг] внутривенно в первый день каждого трехнедельного цикла (до 35 циклов).