

Независимое наблюдательное исследование по оценке токсичности и эффективности биоаналога бевацизумаба во 2-й линии лечения метастатического рака толстой кишки в рутинной клинической практике

М.Ю. Федянин¹, Ф.В. Моисеенко², М.А. Лядова³, В.Н. Воробьева⁴, В.В. Петкау⁵, А.В. Фатеева^{6,7}, Е.С. Кузьмина⁸, О.Ю. Новикова⁹, В.А. Чубенко², Н.Х. Абдулоева², А.А. Кудрявцев², Е.О. Игнатова², Р.Р. Шакиров², О.А. Пардабекова³, Л.В. Киндялова⁹, С.П. Пелих⁹, О.А. Гладков⁴, С.А. Тюлядин¹, А.А. Трякин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А;

³АО группа компаний «Медси», клиническая больница №1 «Медси»; Россия, 143442 Московская область, пос. Отрадное, Пятницкое шоссе, 6-й км, влд. 2, стр. 1А;

⁴ООО «Эвимед»; Россия, 454048 Челябинск, ул. Блюхера, 9В;

⁵ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

⁶Медицинский центр ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»; Россия, 690922 Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10, корп. 25;

⁷ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690069 Владивосток, ул. Русская, 57А;

⁸ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»; Россия, 629001 Салехард, ул. Мира, 39;

⁹КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии»; Россия, 680042 Хабаровск, Воронежское шоссе, 164

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

Цель исследования – сравнение эффективности и переносимости комбинации химиотерапии и оригинального бевацизумаба (Авастин) и биоаналога бевацизумаба фирмы «Биокад» (Авегра) у больных метастатическим раком толстой кишки во 2-й линии лечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов с метастатическим раком толстой кишки в рамках наблюдательного исследования работы 9 клиник РФ. Критерии включения: больные метастатическим или местно-распространенным раком толстой кишки; проведение терапии с включением бевацизумаба (Авастин или Авегра) во 2-й линии лечения. Основным критерий эффективности – общая выживаемость (ОВ). Дополнительные критерии: выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота контроля болезни, частота нежелательных явлений, связанных с действием антиангиогенной терапии.

Результаты. В базе было идентифицировано 209 больных метастатическим раком толстой кишки, которым в 2014–2018 гг. проводилась 2-я линия лечения: с включением биоаналога бевацизумаба – у 37 (17,7 %) пациентов, оригинального бевацизумаба – у 90 (43 %), без таргетной терапии – у 82 (39,3 %). Группы статистически значимо не различались по основным прогностическим признакам. Частота контроля болезни составила 59,5 % в группе биоаналога, 58,9 % в группе оригинального бевацизумаба и 50 % в группе без таргетной терапии. Медиана ВБП составила 6 мес в группе химиотерапии и 8 мес в группах с бевацизумабом (отношение рисков (ОР) 0,77; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,65–0,91; $p = 0,002$), различий между биоаналогом и оригинальным бевацизумабом не отмечено (ОР 1,3; 95 % ДИ 0,81–2,1; $p = 0,3$). Медиана ОВ составила 16 мес в группе химиотерапии, 30 мес в группе биоаналога и 20 мес в группе оригинального бевацизумаба (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,72–1,1; $p = 0,3$). Отмечена тенденция к более высокой ОВ при применении биоаналога (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,17–1,1; $p = 0,08$). Токсичность, ассоциированная с применением бевацизумаба, была ограничена только артериальной гипертензией. Последняя зарегистрирована у 4 пациентов, из них только у 1 пациента она была III степени тяжести.

Выводы. ВБП во 2-й линии терапии не различалась между сравниваемыми препаратами антител, ОВ была выше в группе биоаналога. Препараты обладали сравнимой токсичностью. На фоне терапии биоаналогом наблюдалась меньшая частота развития артериальной гипертензии и протеинурии. Необходимо

дополнительное проспективное наблюдательное исследование по оценке эффективности и переносимости биоаналога бевацизумаба при раке толстой кишки.

Ключевые слова: рак толстой кишки, антиангиогенная терапия, биоаналоги, бевацизумаб, Авастин

Для цитирования: 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. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-11-20.

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

M. Yu. Fedyanin¹, F. V. Moiseenko², M. A. Lyadova³, V. N. Vorobyeva⁴, V. V. Petkau⁵, A. V. Fateeva^{6,7}, E. S. Kuzmina⁸, O. Yu. Novikova⁹, V. A. Chubenko², N. Kh. Abduloeva², A. A. Kudryavtsev², E. O. Ignatova², R. R. Shakirov², O. A. Pardabekova³, L. V. Kindyalova⁹, S. P. Pelikh⁸, O. A. Gladkov⁴, S. A. Tjulandin¹, A. A. Tryakin¹

¹N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse; Moscow 115478, Russia;

²Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology); 68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

³Group of companies "Medsi", Clinical Hospital No. 1 "Medsi"; Build. 1A, possession 2, 6th km Pyatnitskoe Shosse, Otradnoe, Moscow Region 143442, Russia;

⁴Evimed LLC; 9B Blyukhera St., Chelyabinsk 454048, Russia;

⁵Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29 Soboleva St., Ekaterinburg 620036, Russia;

⁶Medical Center, Far Eastern Federal University; 10/25 Ayaks, Russkiy Island, Vladivostok 690922, Russia;

⁷Primorsky Regional Oncological Dispensary; 57A Russkaya St., Vladivostok 690069, Russia;

⁸Salekhard Regional Clinical Hospital; 39 Mira St., Salekhard 629001, Russia;

⁹Regional Clinical Center of Oncology; 164 Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk 680042, Russia

Contacts: Mikhail Yuryevich Fedyanin fedyaninmu@mail.ru

Objective: to compare the efficacy and tolerability of second-line chemotherapy with original bevacizumab (Avastin) and biosimilar bevacizumab produced by "Biocad" (Avegra) in patients with metastatic colon cancer.

Materials and methods. This retrospective observational study included patients with metastatic colon cancer treated in 9 clinics in the Russian Federation. Inclusion criteria were as follows: metastatic or locally advanced colon cancer and second-line therapy with bevacizumab (Avastin or Avegra). The primary outcome measure was overall survival (OS). Secondary outcome measures included progression-free survival (PFS), disease control rate (DCR), and incidence of adverse events associated with antiangiogenic therapy.

Results. We identified 209 patients with metastatic colon cancer who received second-line therapy with biosimilar bevacizumab ($n = 37$; 17.7 %) or original bevacizumab ($n = 90$; 43 %) or no targeted therapy ($n = 82$; 39.3 %) between 2014 and 2018. Patients in these three groups were matched for their main prognostic characteristics. The DCR was 59.5 % in the group of biosimilar bevacizumab, 58.9 % in the group of original bevacizumab, and 50 % in the control group (without targeted therapy). PFS was 6 months in the chemotherapy group and 8 months in the groups of bevacizumab (hazard ratio (HR) 0.77; 95 % confidence interval (CI) 0.65–0.91; $p = 0.002$); the difference in PFS between patients receiving biosimilar bevacizumab and original bevacizumab was insignificant (HR 1.3; 95 % CI 0.81–2.1; $p = 0.3$). Median OS was 16 months in the chemotherapy group, 30 months in the biosimilar bevacizumab group, and 20 months in the original bevacizumab group (HR 0.89; 95 % CI 0.72–1.1; $p = 0.3$). We observed a tendency to longer OS in patients receiving biosimilar bevacizumab (HR 0.44; 95 % CI 0.17–1.1; $p = 0.08$). Bevacizumab-associated toxicity was limited to arterial hypertension and was registered in 4 patients with only one patient who developed grade III hypertension.

Conclusions. There was no significant difference in PFS between patients receiving biosimilar and original drug, while OS was higher in the group of biosimilar bevacizumab. Both medicines demonstrated similar toxicity. Therapy with biosimilar bevacizumab ensured lower incidence of hypertension and proteinuria compared to the original drug. An additional prospective observational study assessing the efficacy and tolerability of biosimilar bevacizumab in colon cancer patients is needed.

Key words: colon cancer, antiangiogenic therapy, biosimilars, bevacizumab, Avastin

For citation: Fedyanin M. Yu., Moiseenko F. V., Lyadova M. A. 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 Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-11-20.

Введение

Антиангиогенная терапия может быть использована 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 наличия микросателлитной нестабильности [1–4]. Метаанализ исследований, посвященных применению бевацизумаба при метастатическом раке толстой кишки, показал снижение риска прогрессирования болезни на 34 % (отношение рисков (ОР) 0,66; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,55–0,77; $p < 0,0001$), а риска смерти – на 16 % (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,77–0,92; $p = 0,0001$) при назначении бевацизумаба с химиотерапией [5].

В 2015 г. в РФ был зарегистрирован биоаналог бевацизумаба, произведенный фармацевтической фирмой «Биокад», – Авегра. В соответствии с регистрационными правилами для расширения регистрации биоаналога на все зарегистрированные для оригинального препарата нозологии достаточно было доказать фармакокинетическую и клиническую эквивалентность оригинальному моноклональному антителу при одной из нозологий. В исследование по изучению эквивалентности 2 препаратов моноклональных антител было включено лишь 138 пациентов с метастатическим раком легкого [6]. Также за последние 4 года завершены или проводятся исследования по крайней мере еще 20 биоаналогов бевацизумаба в мире, большая часть из которых – у пациентов с немелкоклеточным раком легкого [7].

Таким образом, после окончания регистрационных исследований биоаналогов у онкологов не может быть достаточно данных об эффективности препаратов при конкретных локализациях опухолевого процесса, в частности при метастатическом раке толстой кишки. Ранее нами была оценена эффективность и переносимость биоаналога бевацизумаба на опыте 1 клинического центра [8]. Выводом данной работы явился тезис о том, что при приемлемой токсичности, но недостаточной медиане продолжительности наблюдения невозможно высказаться о реальной выживаемости больных, которым проводилась химиотерапия в комбинации с Авегрой. В связи с этим было инициировано независимое наблюдательное исследование по оценке токсичности и эффективности биоаналога бевацизумаба в лечении метастатического рака толстой кишки в рутинной клинической практике. В настоящей статье будут представлены результаты сравнения препаратов в комбинации с химиотерапией 2-й линии.

Цель исследования – сравнение эффективности и переносимости комбинации химиотерапии и оригинального бевацизумаба (Авастин) и биоаналога бевацизумаба фирмы «Биокад» (Авегра) у больных метастатическим раком толстой кишки во 2-й линии лечения.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ проспективно ведущейся базы данных пациентов с метастатическим раком толстой кишки в рамках наблюдательного исследования 9 клиник 7 регионов РФ (рис. 1).

Критериями включения в анализ явились:

- пациенты с метастатическим или местно-распространенным раком толстой кишки;
- проведение терапии 2-й линии с включением бевацизумаба (Авастин или Авегра).

Основной критерий эффективности – общая выживаемость (ОВ), которую рассчитывали с момента начала 2-й линии терапии до даты смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда у пациента не была зарегистрирована смерть на момент последнего наблюдения, рассматривали как цензурированные события.

Вторичные критерии:

- выживаемость без прогрессирования (ВБП), которая рассчитывалась с момента начала 2-й линии терапии до даты прогрессирования или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения;
- частота контроля болезни, которая рассчитывалась как доля пациентов с объективным эффектом или стабилизацией от общего числа пациентов;
- частота нежелательных явлений, связанных с действием антиангиогенной терапии, которая рассчитывалась как доля пациентов с нежелательными явлениями от общего числа пациентов.

Статистическая гипотеза не предполагалась в связи с ретроспективным анализом базы данных пациентов из наблюдательного исследования. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Сравнение групп больных по выживаемости проводили в зависимости от статистической ситуации с помощью *log-rank*-теста, тестов Бреслоу–Уилкоксона, Тарона–Уэра или Сох-анализа. Для переменных, отражающих различные признаки, применяли методы описательной статистики. Статистический анализ выполняли с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20).

Результаты

В базе было идентифицировано 209 больных метастатическим раком толстой кишки, которым в 2014–2018 гг. проводилась химиотерапия 2-й линии. Из них 37 (17,7 %) пациентам проводилась терапия с включением биоаналога бевацизумаба, 90 (43 %) – оригинального препарата, 82 (39,3 %) – без таргетного препарата. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При сравнении 3 групп статистически значимых различий по основным прогностическим признакам не выявлено (см. табл. 1). Отмечена более частая недооценка состояния регионарных лимфатических узлов первичной опухоли в группе оригинального бевацизумаба, хотя по частоте поражения метастазами



ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва / N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow



ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург / Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology), Saint Petersburg



Клиническая больница № 1 «Медси», Москва / Clinical Hospital No. 1 "Medsy", Moscow



ООО «Эвимед», Челябинск / Evimed LLC, Chelyabinsk



Медицинский центр ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток / Medical Center, Far Eastern Federal University, Vladivostok



ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург / Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, Ekaterinburg



ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», Салехард / Salekhard Regional Clinical Hospital, Salekhard



КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», Хабаровск / Regional Clinical Center of Oncology, Khabarovsk



ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток / Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok

Рис. 1. Клиники, принимавшие участие в наблюдательном исследовании

Fig. 1. Clinics that participated in the observational study

лимфатических узлов различий не выявлено. Чаще всего во 2-й линии назначался режим с включением иринотекана – 48,8–64,9 % случаев. Среднее количество курсов химиотерапии во 2-й линии составило 6 для группы без таргетных препаратов и 8 – в группах биоаналога и оригинального бевацизумаба.

Результаты оценки непосредственной эффективности представлены в табл. 2. Частота объективных эффектов была выше в группе оригинального бевацизумаба, однако частота контроля болезни не различалась между сравниваемыми группами (Авегра против Авастина) и составила 59,5 и 58,9 % соответственно. Данные показатели были выше, чем в группе только химиотерапии (50 %). Следует отметить, что в группе оригинального бевацизумаба чаще отсутствовали данные об оценке непосредственной эффективности – 28,9 % против 16,2 % в группе биоаналога.

При медиане наблюдения 9 (1–68) мес медиана ВБП составила 6 мес в группе химиотерапии и 8 мес в группах с бевацизумабом (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,65–0,91; $p = 0,002$), различий между Авегрой и Авастином

не отмечено (ОР 1,3; 95 % ДИ 0,81–2,1; $p = 0,3$) (рис. 2). Медиана ОВ составила 16 мес в группе химиотерапии, 30 мес в группе биоаналога и 20 мес в группе оригинального бевацизумаба (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,72–1,1; $p = 0,3$). При сравнении группы химиотерапии и объединенных групп с бевацизумабом отмечена тенденция к увеличению ОВ: медиана ОВ составила 16 и 20 мес соответственно (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,48–1,06; $p = 0,09$). Также отмечена тенденция к более высокой ОВ при применении Авегры в сравнении с Авастином (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,17–1,1; $p = 0,08$) – и статистически значимо выше в сравнении с группой только химиотерапии (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,14–0,89; $p = 0,027$). Различий между группами химиотерапии и оригинального бевацизумаба не отмечено (ОР 0,8; 95 % ДИ 0,54–1,2; $p = 0,3$) (рис. 3).

Данные о токсичности, ассоциированной с применением бевацизумаба, представлены в табл. 3. Наиболее часто отмечалась артериальная гипертензия – у 13,5 % пациентов в группе биоаналога и у 21,1 % пациентов в группе оригинального препарата. Также

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	Химиотерапия (n = 82) Chemotherapy (n = 82)	Химиотерапия + Авегра (n = 37) Chemotherapy + Avegra (n = 37)	Химиотерапия + Авастин (n = 90) Chemotherapy + Avastin (n = 90)	p
Возраст, среднее (мин.–макс; σ), лет Mean age (min–max; σ), years	58 (38–80; 9)	53 (30–75; 12)	56 (32–75; 10)	0,2
Женский пол, n (%) Females, n (%)	48 (58,5)	26 (70,3)	48 (53,3)	0,2
Стадия заболевания, n (%): Disease stage, n (%):				0,9
I	1 (1,2)	1 (2,7)	2 (2,2)	
II	8 (9,8)	3 (8,1)	9 (10,0)	
III	21 (25,6)	7 (18,9)	19 (21,1)	
IV	50 (61,0)	26 (70,3)	59 (65,6)	
нет данных no data	2 (2,4)	0	1 (1,1)	
T, n (%):				0,3
1	0	0	1	
2	4 (4,9)	3 (8,1)	5 (5,6)	
3	27 (32,9)	17 (45,9)	40 (44,4)	
4	43 (52,4)	17 (45,9)	34 (37,8)	
нет данных no data	8 (9,8)	0	10 (11,1)	
N, n (%):				0,03
0	25 (30,5)	10 (27)	19 (21,1)	
1	31 (37,8)	19 (51,4)	37 (41,1)	
2	16 (19,5)	8 (21,6)	13 (14,4)	
нет данных no data	8 (9,8)	0	21 (23,3)	
Синхронные метастазы, n (%) Synchronous metastases, n (%)	50 (61,0)	26 (70,3)	59 (65,6)	0,6
Правосторонняя локализация, n (%) Right-sided, n (%)	20 (24,4)	9 (24,3)	24 (26,7)	0,9
Удаление первичной опухоли, n (%) Primary tumor removed, n (%)	70 (85,4)	28 (75,7)	77 (85,6)	0,3
Лучевая терапия, n (%) Radiotherapy, n (%)	1 (1,2)	0	3 (3,3)	0,5
Адъювантная химиотерапия, n (%): Adjuvant chemotherapy, n (%):	23 (28)	6 (16,2)	25 (27,7)	
фторпиримидины fluoropyrimidines	10 (43,5)	2 (33,3)	12 (48)	0,4
фторпиримидины с оксалиплатином fluoropyrimidines with oxaliplatin	13 (56,5)	4 (66,7)	13 (52)	0,8
Метастазы в печени, n (%) Liver metastases, n (%)	64 (78,0)	31 (83,8)	62 (68,9)	0,2
Метастазы в забрюшинных лимфатических узлах, n (%) Retroperitoneal lymph node metastases, n (%)	19 (23,2)	8 (21,6)	22 (24,4)	0,9
Рецидив, n (%) Relapse, n (%)	7 (8,5)	2 (5,4)	5 (5,6)	0,7
Метастазы в легких, n (%) Lung metastases, n (%)	25 (30,5)	15 (40,5)	24 (26,7)	0,3
Метастазы в лимфатические узлы средостения, n (%) Mediastinal lymph node metastases, n (%)	3 (3,7)	1 (2,7)	10 (11,1)	0,1
Метастазы в кости, n (%) Bone metastases, n (%)	1 (1,2)	3 (8,1)	4 (4,4)	0,1

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Химиотерапия (n = 82) Chemotherapy (n = 82)	Химиотерапия + Авегра (n = 37) Chemotherapy + Avegra (n = 37)	Химиотерапия + Авастин (n = 90) Chemotherapy + Avastin (n = 90)	p
Метастазы по брюшине, n (%) Peritoneal metastases, n (%)	8 (9,8)	4 (10,8)	19 (21,1)	0,1
Число органов с метастазами, n (%): Number of organs affected by metastasis, n (%):				0,5
1	47 (57,3)	18 (48,6)	45 (50,0)	
≥2	35 (42,7)	19 (51,4)	45 (50,0)	
Хирургия метастазов, n (%) Surgery for metastasis, n (%)	28 (34,1)	13 (35,1)	27 (30,0)	0,8
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG performance status, n (%):				0,06
0	10 (12,2)	4 (10,8)	1 (1,1)	
1	54 (65,9)	19 (51,4)	61 (67,8)	
2	2 (2,4)	1 (2,7)	1 (1,1)	
3	1 (1,2)	0	0	
нет данных no data	15 (18,3)	13 (35,1)	27 (30,0)	
mKRAS, n (%)	30 (36,6)	17 (45,9)	35 (38,9)	0,6
mNRAS, n (%)	1 (1,2)	0	1 (1,1)	1,0
mBRAF, n (%)	1 (1,2)	0	3 (3,3)	0,5
Режим химиотерапии 1-й линии, n (%): Regimen of first-line chemotherapy, n (%):				0,3
фторпиримидины fluoropyrimidines	8 (9,8)	1 (2,7)	11 (12,2)	
FOLFOX/XELOX	50 (61,0)	31 (83,8)	58 (64,4)	
FOLFIRI/XELIRI	20 (24,4)	5 (13,5)	15 (16,7)	
FOLFOXIRI	4 (4,9)	0	6 (6,7)	
Бевацизумаб в 1-й линии, n (%): Bevacizumab in first-line treatment, n (%):				<0,01
Авегра Avegra	8 (9,6)	12 (32,4)	2 (2,2)	
Авастин Avastin	21 (25,3)	2 (5,4)	17 (18,9)	
Эффект 1-й линии, n (%): Response to first-line treatment, n (%):				0,4
объективный эффект objective response	22 (26,8)	5 (13,5)	23 (25,6)	
стабилизация stable disease	40 (48,8)	16 (43,2)	41 (45,6)	
прогрессирование progressive disease	12 (14,6)	12 (32,4)	16 (17,8)	
нет данных no data	8 (9,8)	4 (10,8)	10 (11,1)	
Поддерживающая терапия в 1-й линии, n (%) Supporting first-line therapy, n (%)	12 (14,6)	9 (24,3)	17 (18,9)	0,4
Режим химиотерапии 2-й линии, n (%): Regimen of second-line chemotherapy, n (%):				0,04
фторпиримидины fluoropyrimidines	15 (18,3)	1 (2,7)	14 (15,6)	
FOLFOX/XELOX	27 (32,9)	12 (32,1)	17 (18,9)	
FOLFIRI/XELIRI	40 (48,8)	24 (64,9)	58 (64,4)	
FOLFOXIRI	0	0	1 (1,1)	
Назначение химиотерапии 3-й линии, n (%) Initiation of third-line chemotherapy, n (%)	55 (67,1)	19 (51,3)	35 (38,8)	<0,01
Медиана времени наблюдения (мин.—макс.), мес Median follow-up time (min—max), months	10 (1–35)	8 (1–26)	11 (1–68)	0,02

Таблица 2. Эффективность 2-й линии терапии в зависимости от применяемого режима лечения

Table 2. Efficacy of second-line therapy depending on the treatment regimen

Показатель Parameter	Химиотерапия (n = 82) Chemotherapy (n = 82)	Химиотерапия + Авегра (n = 37) Chemotherapy + Avegra (n = 37)	Химиотерапия + Авастин (n = 90) Chemotherapy + Avastin (n = 90)	P
Эффект 2-й линии терапии, n (%): Response to second-line treatment, n (%):				
объективный эффект objective response	4 (4,9)	3 (8,1)	17 (18,9)	0,04
стабилизация stable disease	37 (45,1)	19 (51,4)	36 (40,0)	
прогрессирование progressive disease	26 (31,7)	3 (15,8)	11 (12,2)	
нет данных no data	15 (18,3)	6 (16,2)	26 (28,9)	

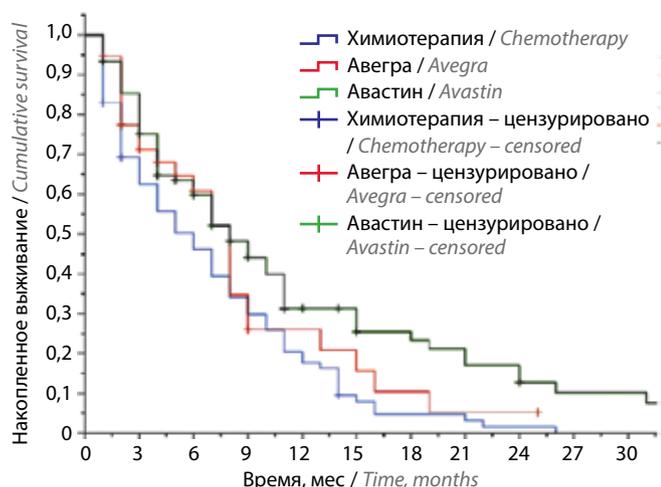


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов в зависимости от режима терапии

Fig. 2. Progression-free survival of patients depending on their treatment regimen

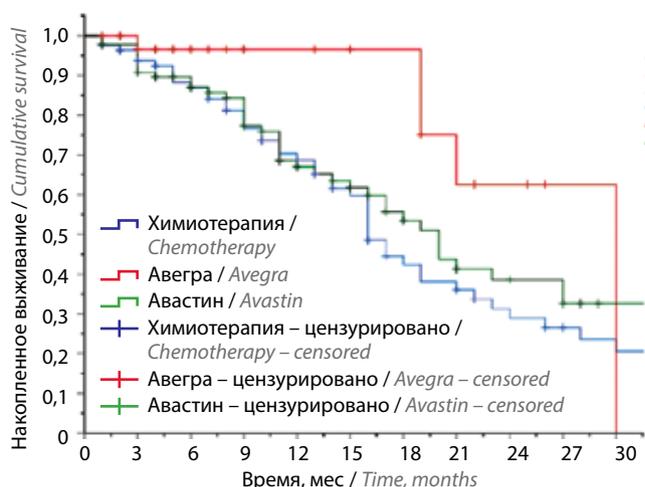


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов в зависимости от режима терапии

Fig. 3. Overall survival of patients depending on their treatment regimen

при применении последнего чаще встречались тромботические осложнения, протеинурия.

Обсуждение

Проведенное нами исследование показало терапевтическую эквивалентность сравниваемых препаратов моноклональных антител – биоаналога и оригинального бевацизумаба в комбинации с химиотерапией во 2-й линии лечения пациентов с метастатическим раком толстой кишки. Показатели ВБП при применении бевацизумаба любого производителя были всегда выше в сравнении с цитостатическими комбинациями без антиангиогенного компонента и составили 8 мес. Это полностью соотносится с результатами лечения больных во 2-й линии в исследовании E3200, в котором добавление бевацизумаба, правда к режиму FOLF-OX, определило достижение медианы ВБП 7,3 мес [9]. Более высокие показатели ОВ в нашей работе, вероятно, обусловлены ретроспективным анализом данных, вы-

сокой частотой назначения 3-й и последующих линий терапии в сравнении с исследованием E3200; большей продолжительностью наблюдения за больными также можно объяснить и более высокие показатели ОВ в группе Авегры.

Следует отметить, что в нашей работе чаще во 2-й линии применялись режимы химиотерапии с включением иринотекана. К настоящему времени не опубликованы рандомизированные исследования по сравнению режимов FOLFIRI с бевацизумабом и FOLFIRI без бевацизумаба. В литературе представлены результаты исследования EAGLE (комбинация режима FOLFIRI с бевацизумабом в разных дозовых режимах), в котором медиана ВБП во 2-й линии составила 6,1 мес [10]. В 2013 г. были опубликованы данные по совокупному анализу проспективных и ретроспективных исследований II фазы по применению режима FOLFIRI с бевацизумабом во 2-й линии лечения. Авторы сообщили о частоте объективных эффектов 26 %, медиане ВБП

Таблица 3. Частота и степень нежелательных явлений, ассоциированных с применением бевацизумаба
Table 3. Incidence and grade of adverse events associated with bevacizumab

Нежелательные явления Adverse events	Химиотерапия + Авегра (n = 37) Chemotherapy + Avegra (n = 37)	Химиотерапия + Авастин (n = 90) Chemotherapy + Avastin (n = 90)	p
Артериальная гипертензия, n (%): Arterial hypertension, n (%):			
I степени grade I	2 (5,4)	17 (18,9)	0,07
II степени grade II	3 (8,1)	2 (2,2)	
III–IV степени grade III–IV	0	0	
Кровотечения, n (%): Bleeding, n (%):			
I степени grade I	1 (2,7)	2 (2,2)	0,9
II степени grade II	0	0	
III–IV степени grade III–IV	0	0	
Тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии, n (%) Thrombosis and pulmonary embolism, n (%)	0	5 (5,5)	0,1
Перфорация полого органа желудочно-кишеч- ного тракта, n (%) Gastrointestinal perforation, n (%)	0	1 (1,1)	0,8
Протеинурия, n (%): Proteinuria, n (%):			
I степени grade I	0	5 (5,5)	0,1
II степени grade II	0	1 (1,1)	
III–IV степени grade III–IV	0	0	

8,3 мес и медиане ОВ 17,2 мес [11], что по показателям выживаемости соотносится с нашими результатами. И хотя в нашей работе применялись различные химиотерапевтические режимы, провести анализ с включением всех больных было возможным, так как по результатам рандомизированного исследования АЮ0604 не выявлено преимуществ назначения бевацизумаба с иринотекан- или оксалиплатинсодержащими режимами как по частоте объективных эффектов, так и в отношении показателей выживаемости [12].

В то же время частота объективных эффектов оказалась ниже как в группе оригинального препарата, так и в группе биоаналога в сравнении с исследованием E3200 (18,9; 8,1 и 22,7 % соответственно). Это можно объяснить ретроспективным характером исследования, отсутствием у части пациентов данных об оценке с помощью компьютерной томографии, а иногда (особенно в группе оригинального препарата) и вообще отсутствием промежуточной оценки. Отметим, что по частоте достижения контроля болезни группы биоаналога и оригинального препарата не различались.

Учитывая ретроспективный характер исследования, не удалось полноценно провести оценку токсичности применяемых режимов терапии. Зарегистрированы

редкие случаи нежелательных явлений, наиболее часто относившихся к I–II степени тяжести. Несколько чаще артериальная гипертензия и тромбоэмболические явления были зарегистрированы в группе Авастина. Объяснением таких находок, кроме ретроспективного характера работы, является тот факт, что оригинальный препарат появился раньше, и врачи получили достаточный опыт в профилактике и лечении антиангиогенных осложнений к моменту появления Авегры.

Следует отметить некоторый скептицизм среди практикующих онкологов в отношении биоаналогов вообще и бевацизумаба в частности. Обусловлено это особенностями регистрации биоаналогов: достаточно показать фармакокинетическую эквивалентность и клиническую эффективность на 1 нозологии, чтобы получить показания к регистрации уже по всем показаниям оригинального препарата. Клиническая эквивалентность обычно изучается в исследованиях с большим числом пациентов. К примеру, что касается бевацизумаба, один из его последних биоаналогов (MYL-14020) производства Biocon Biologics Limited (Индия) изучался в рамках рандомизированного исследования в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в сравнении с аналогичной комбинацией

с оригинальным бевацизумабом у 671 пациента с метастатическим немелкоклеточным раком легкого в 1-й линии терапии. Была доказана биоэквивалентность в отношении частоты объективных эффектов. Препарат уже одобрен для применения в Индии, однако в связи с невозможностью проверки производства в условиях эпидемии COVID-19 в США регистрация была отложена [13]. В США и странах Европейского Союза зарегистрированы биоаналоги бевацизумаба производства фирмы Amgen (Mvasi) в 2019 г. и Pfizer (Zirabeb) в 2020 г. В январе 2021 г. была подана заявка на регистрацию еще одного биоаналога бевацизумаба (BAT1706) производства Bio-Thera Solution (Китай), результаты исследования которого пока не опубликованы. При этом цены на первые 2 препарата ниже цены на оригинальный бевацизумаб на 19 и 12 % соответственно. Именно последний факт, при доказанной эффективности, позволяет сделать доступным современное лечение большему числу пациентов.

Выводы

Нами показана терапевтическая эквивалентность сравниваемых препаратов моноклональных антител: ВБП во 2-й линии между ними не различалась. Препараты обладали и сравнимой токсичностью. На фоне терапии биоаналогом наблюдалась меньшая частота развития артериальной гипертензии и протеинурии. Тем не менее отсутствие должного обследования и фиксация нежелательных явлений в ретроспективной работе делают необходимым проведение наблюдательного исследования с включением большего числа пациентов. В связи с этим было инициировано многоцентровое проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата Авегра® Биокад (МНН: бевацизумаб) у пациентов с метастатическим колоректальным раком, получившее название «Союз-Аполлон», которое должно включить данные 747 пациентов, результаты ожидаются в 2022 г.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Практические рекомендации RUSSCO № 3s2, 2020 (том 10). С. 22. [Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S. et al. Practical recommendations for pharmacotherapy of colon and rectosigmoid cancer. Practical recommendations of the RUSSCO № 3s2, 2020 (Vol. 10). P. 22. (In Russ.)].
2. Федянин М.Ю., Полянская Е.М., Эльснукеева Х.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 метаанализа. Злокачественные опухоли 2020;10(2):36–44. [Fedyanin M.Yu., Polyanskaya E.M., Elsnukaeva Kh.Kh.-M. et al. Is it necessary to add antiangiogenic drugs to chemotherapy in patients with metastatic colon cancer and *BRAF* gene mutations? Systematic review and meta-analysis. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2020;10(2):36–44. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-3.
3. 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 A.A., Fedyanin M.Yu., Tsukanov A.S. et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of immunotherapy efficacy. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2019;9(4):59–69. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69.
4. 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.
5. Jang H.J., Kim B.J., Kim J.H., Kim H. 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. DOI: 10.18632/oncotarget.20314.
6. 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):132–36. [Orlov S.V., Fogt S.N., Shustova M.S. Successful approval of biosimilar bevacizumab produced in the Russian Federation: new opportunities for effective therapy in patients with non-squamous non-small cell lung cancer. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practice in Medicine 2015;2(4):132–36. (In Russ.)].
7. Таѐб J., Aranda E., Raouf S. et al. Clinical and regulatory considerations for the use of bevacizumab biosimilars in metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2020;S1533-0028(20)30143-2. DOI: 10.1016/j.clcc.2020.10.005.
8. Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х.-М., Покатаев И.А. и др. Эффективность и безопасность терапии биоаналога бевацизумаба в лечении больных метастатическим раком толстой кишки — серия клинических наблюдений. Фарматека 2018;10(363):55–9. [Fedyanin M.Yu., Elsnukaeva Kh.Kh.-M., Pokataev I.A. et al. Efficacy and safety of biosimilar bevacizumab in patients with metastatic colon cancer: case series. Farmateka = Pharmateca 2018;10(363):55–9. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.12.55-59
9. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007;25(12):1539–44.
10. Iwamoto S., Takahashi T., Tamagawa H. et al. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study. Ann Oncol 2015;26(7):1427–33. DOI: 10.1093/annonc/mdv197.
11. Beretta G.D., Petrelli F., Stinco S. et al. FOLFIRI + bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer pretreated with oxaliplatin: a pooled

analysis of published trials. Med Oncol 2013;30(1):486.

DOI: 10.1007/s12032-013-0486-y.

12. Reinacher-Schick A.C., Arnold D., Dietrich G. et al. Activity of the combination of bevacizumab (Bev)

with capecitabine/irinotecan (CapIri/Bev) or capecitabine/oxaliplatin (CapOx/Bev) in advanced colorectal cancer (ACRC): A randomized phase II study of the AIO Colorectal Study Group(AIO trial 0604). J Clin Oncol 2008;26:A4030.

13. Socinski M.A., Hummel M., Bosje T. et al. A bioequivalence study of proposed bevacizumab biosimilar, MYL-1402O(A) vs EU-Avastin (B) and US-Avastin (C). J Clin Oncol 2017;35(Suppl 15):abstr.e14034. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e14034.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

С.А. Тюляндин / S.A. Tjulandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.