

АВАСТИН®

бевацизумаб



- **Метастатический колоректальный рак (1-я, 2-я линии)¹.**
- **Распространённый эпителиальный рак яичников (1 линия)¹.**
- **Рецидивирующий эпителиальный рак яичников чувствительный/резистентный к препаратам платины¹.**
- **Метастатический рак молочной железы (1-я линия)¹.**
- **Распространённый нерезектабельный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (1-я линия)¹.**
- **Распространённый и/или метастатический почечно-клеточный рак (1 линия)¹.**

Угнетение
роста опухоли¹

Достоверное
увеличение показателей
выживаемости²⁻⁸

АВАСТИН®

Международное непатентованное название: бевацизумаб. **Лекарственная форма и состав.** Концентрат для раствора для инфузий во флаконе. 4 мл концентрата для раствора для инфузий содержит 100 мг (25 мг/мл) бевацизумаба; 16 мл концентрата для раствора для инфузий содержит 400 мг (25 мг/мл) бевацизумаба.

Показания. Лечение метастатического колоректального рака в комбинации с химиотерапией (ХТ) на основе производных фторпиримидина. Лечение метастатического рака молочной железы: в качестве первой линии лечения в комбинации с паклитакселом; в качестве первой линии лечения в комбинации с капецитабином (когда лечение другими схемами ХТ, считается неуместным). Лечение распространённого нерезектабельного метастатического или рецидивирующего немелкоклеточного рака легких, за исключением преимущественно плоскоклеточного рака легких: в качестве первой линии лечения в комбинации с ХТ на основе производных платины. Лечение распространённого и/или метастатического почечно-клеточного рака: в качестве первой линии терапии в комбинации интерфероном альфа-2а. Лечение распространённого эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины у взрослых пациентов: в качестве первой линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом. Лечение первого рецидива эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины, чувствительного к лечению препаратами платины: в комбинации с карбоплатином и гемцитабином у взрослых пациентов, которые не получили предыдущую терапию бевацизумабом или другими ингибиторами VEGF, либо средствами, действенность которых направлена на рецептор VEGF. Лечение рецидивирующего эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины, резистентного к лечению препаратами платины: в комбинации с паклитакселом, топотеканом или пегилированным липосомальным доксорубицином у взрослых, получавших не более двух предыдущих режимов химиотерапии и не получавших лечения бевацизумабом или другими ингибиторами VEGF или препаратами, действие которых направлено на рецептор VEGF.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к бевацизумабу или какому-либо другому компоненту препарата, препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или к другим рекомбинантным человеческим или гуманизированным антителам. Беременность. **Способ применения и дозы.** Лечение препаратом Авастин® рекомендуется продолжать до прогрессирования основного заболевания или развития непереносимой токсичности (доказана эффективность продолжения лечения бевацизумабом после первого прогрессирования метастатического колоректального рака; первая линия лечения распространённого эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины — до прогрессирования основного заболевания или в течение максимально 15 мес., или до развития непереносимой токсичности, в зависимости от того, что наступит раньше). Дозировка зависит от диагноза, массы тела пациента и рассчитывается индивидуально в каждом случае. Препарат вводят в виде внутривенной инфузии. Частота инфузий зависит от дозировки. Вводить препарат Авастин® внутривенно струйно или болюсно нельзя! Начальную дозу препарата вводят в течение 90 мин., продолжительность следующих введений зависит от переносимости. Авастин® должен готовиться к применению в асептических условиях для обеспечения стерильности приготовленного раствора. Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, кроме 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций.

Если препарат не использован сразу, то время и условия хранения приготовленного раствора является ответственностью пользователя, хранить готовый раствор можно в течение не более 24 ч. при температуре от 2 до 8 °С при условии, что разведение проводят в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Побочное действие. Наиболее часто наблюдались: повышение артериального давления, слабость или астения, диарея и боль в животе. Наиболее серьезные побочные реакции: перфорации желудочно-кишечного тракта, кровоизлияния, включая легочные кровотечения/кровохаркание, что чаще встречается у пациентов с немелкоклеточным раком легких, артериальная тромбоэмболия, серьезные осложнения заживления ран.

Иммунологические и биологические свойства. Бевацизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое получают с помощью ДНК-технологии в клетках яичников китайского хомячка. Связывается с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), ключевым фактором образования и развития сосудов, таким образом, угнетая связывание VEGF с его рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток. Нейтрализация биологической активности VEGF приводит к снижению васкуляризации опухолей, нормализует непогрязенные опухолью сосуды, угнетает образование новых сосудов в опухоли, таким образом, угнетая рост опухоли. Введение бевацизумаба приводит к угнетению метастатического прогрессирования заболевания и снижению микрососудистой проницаемости при разных опухолях человека, включая рак ободочной кишки, молочной железы, поджелудочной железы и предстательной железы. Метаболизм и выведение бевацизумаба соответствует таковому у эндогенного IgG, в основном — это протеолитический катаболизм во всех клетках организма.

Условия хранения. Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. Не замораживать.

Срок годности — 2 года.

Условия отпуска — по рецепту. Информация представлена в сокращенном виде. Более детальная информация относительно медицинского иммунобиологического препарата Авастин® содержится в инструкции по применению (утверждена приказом МЗ Украины 15.03.2013 р. № 205; сертификат о государственной регистрации № 547/13-300200000 от 15.03.2013г. Изменения внесены: приказ МЗ Украины от 20.08.2015 № 537). Дата последнего пересмотра: 20.08.2015

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. ООО «Рош Украина», Украина, 04070, г. Киев, ул. П. Сагайдачного, 33, тел: +38 (044) 354 30 40, факс: +38 (044) 354 30 41. www.roche.ua

1. Инструкция для медицинского применения медицинского иммунобиологического препарата Авастин® (приказ МЗ Украины № 205 от 15.03.2013). 2. Hurwitz H, et al. N Engl J Med 2004; 350 (23): 2335-2342. 3. Burger RA, et al. N Engl J Med 2011;365:2473-83. 4. Sandler, et al. N Engl J Med 2006; 355:2542-2550. 5. Crinò, et al. Lancet Oncol 2010, 11(8): 733-740. 6. Patel, et al. Jour of Clin Oncol., 2013; 31 (34):4349-57. 7. Melichar B, et al. Annals of Oncol., 2013; 24(9):2396-2402. 8. Gray R,et al. Jour of Clin Oncol, 2009; 27(30): 4966-4972

Бевацизумаб в терапії гліобластомы.

Аналіз досліджень

Гліобластома – найбільш розповсюджена первинна опухоль головного мозку, характеризується дуже поганим прогнозом. В більшості випадків ефективність лікування визначається успішністю хірургічного видалення опухолі, але частота її рецидивування висока. При рецидиві захворювання прогноз несприятливий, і покращення якості життя хворих є однією з основних цілей лікування. Можливості терапії пацієнтів з гліобластомою, рецидивуючою після передшляху хірургічного видалення опухолі, променевої та хіміотерапії, в даний час дуже обмежені. В якості перспективного варіанта лікування розглядається таргетна терапія бевацизумабом.

Згідно класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), гліобластома є гліомою IV ступеня злоякісності (J. Cairncross, 2000). За повідомленнями зарубіжних авторів, загальне число випадків новоутворень мозку коливається від 4,6 до 14 на 100 тис. населення в рік, поряд з первинними опухольми головного мозку включаючи також метастази. В загальній структурі первинних церебральних опухолей, виявляються у дорослих, частота злоякісних гліом становить приблизно 70%, з яких на гліобластоми в свою чергу припадає близько 55% (Q. Ostrom et al., 2014); середня поширеність гліобластомы в світі – 3-5 випадків на 100 тис. населення (M. Preusser et al., 2011).

В основі терапії вперше виявленої гліобластомы лежить хірургічне лікування з наступною хіміотерапією; також застосовується облучення. Однак, незважаючи на всі доступні методи, рівень п'ятирічної виживаемості пацієнтів з гліомою становить менше 10%, за даними M. Weller і співавт. (2013).

Прогресування захворювання, а також його рецидивування після раніше проведеного лікування, як правило, пов'язано з швидким зниженням якості життя пацієнтів (R. Stupp et al., 2010). Ріст опухолі супроводжується руйнівними наслідками, які зазвичай включають в себе неврологічне погіршення, зміни особистості, емоційні порушення, порушення пам'яті, епілептичні напади.

Гліобластома характеризується високим рівнем експресії фактора росту ендотелію судин (VEGF), на який в свою чергу впливає бевацизумаб. Клінічна ефективність бевацизумаба при гліобластомі пов'язана з зниженням вираженості симптомів, збільшенням безпрогресивної (але не загальної) виживаемості при застосуванні в першій лінії (Chinot et al., 2014; Gilbert et al., 2014); також вказується, що відповідь на цей препарат потенціально спроможна передбачити наявність пролиферуючої гліомы (Sandmann et al., 2015).

Основою для утвердження бевацизумаба в терапії рецидивуючої гліобластомы стали результати дослідження II фази BRAIN (H. Friedman et al., 2009). В це дослідження були включені 167 розділених на дві групи пацієнтів з першим або другим рецидивом гліобластомы. Пацієнти першої групи отримували бевацизумаб в дозі 10 мг/кг в/в кожні 2 тижні, пацієнти другої групи в доповнення до бевацизумабу отримували іринотекан. Медіана продовжителі життя пацієнтів в групі бевацизумаба становила 9,2 міс проти 8,7 в групі комбінованої терапії. Виживаемість без прогресування (ВБП) була 4,2 і 5,6 міс в групах бевацизумаба та комбінованої терапії відповідно. Загальний рівень відповіді

на лікування становив 28,2% в групі бевацизумаба (з них 1,2% повний відповідь, ПО) і 37,8% в групі комбінованої терапії (з них 2,4% ПО). У більшості пацієнтів, продемонструвавши об'єктивний відповідь або ВБП впродовж 24 тижнів, відзначалося тривале зниження дози стероїдів на фоні лікування бевацизумабом (H. Friedman et al., 2009).

Результати ще одного дослідження дозволили передбачити, що комбінована терапія бевацизумабом та ломустином спроможна впливати на ОВ пацієнтів з рецидивуючою гліобластомою. В рандомізованому дослідженні II фази BELOB пацієнти були розділені на три групи, одна з яких отримувала комбіновану терапію бевацизумабом та ломустином (n=49), друга (n=48) і третя (n=41) – монотерапію бевацизумабом (кожні 2 тижні) та ломустином (кожні 6 тижнів) відповідно.

В результаті комбінованої терапії бевацизумабом та ломустином показала багатообіцяючу ефективність в відношенні швидкості відповіді на лікування та загальної виживаемості (ОВ) впродовж 9 міс порівняно з монотерапією будь-яким з вказаних препаратів (W. Taal et al., 2014). Так, в групі комбінованої лікування ОВ впродовж 9 міс досягла 63% порівняно з 38% на фоні монотерапії бевацизумабом та 43% на фоні ломустина; медіана ОВ становила 12 міс порівняно з 8 в групі монотерапії. ВБП на фоні ломустина була 1 міс проти 3 на фоні бевацизумаба та 4 міс на фоні комбінованої терапії.

Ці наукові дані стали основою для наступного незалежного дослідження III фази EORTC 26101, яке проводилося дослідницькою групою EORTC. В ході нього вивчалася ефективність комбінованої терапії бевацизумабом та ломустином у пацієнтів з першим рецидивом гистологічно підтвердженої гліобластомы, які раніше отримували не більше однієї лінії хіміотерапії та не отримували таргетної терапії інгібіторами VEGF. Найбільша опухоль мала розмір ≤ 40 мм. Дослідження відзначалося складним дизайном і проводилося в декількох етапах, в загальній складності в ньому брали участь >400 пацієнтів. Вихідно всі пацієнти були рандомізовані на 4 групи, отримували відповідно:

➤ ломустин кожні 6 тижнів в дозі 90 мг/м² (за умови відсутності гематологічної токсичності >1-ї ступеня впродовж 1 циклу терапії дозу можна було збільшити до 110 мг/м²) в поєднанні з бевацизумабом 10 мг/кг кожні 2 тижні; після прогресування захворювання – переключення на альтернативну найкращу, на думку дослідника, терапію;

➤ ломустин в дозі 110 мг/м² кожні 6 тижнів до прогресування захворювання з наступним переключенням на бевацизумаб в дозі 10 мг/кг кожні 2 тижні;

➤ бевацизумаб 10 мг/кг кожні 2 тижні до прогресування захворювання з наступним додаванням ломустина в дозі 90 мг/м²;

➤ ломустин в дозі 110 мг/м² кожні 6 тижнів до прогресування захворювання з наступним переключенням на найкращу, на думку дослідника, терапію.

Через 12 міс після початку дослідження були живі 27 пацієнтів.

Дослідження показало, що бевацизумаб в поєднанні з ломустином, порівняно з монотерапією ломустином, знижує ризик прогресування захворювання та збільшує час до прогресування, забезпечує досягнення відповіді на лікування у більшої кількості пацієнтів. Так, частота об'єктивної відповіді на лікування на фоні терапії ломустином становила 14% (0,7% ПО) проти 41,5 (1,9 ПО) на фоні комбінованої терапії; також знизилася потреба в терапії стероїдами. Додавання бевацизумаба до ломустину забезпечувало перевагу в відношенні ВБП (HR 0,49; ДІ 0,39; 0,61). Комбінована терапія забезпечувала схожу продовжителі життя без погіршення неврологічної симптоматики порівняно з монотерапією ломустином – 6,21 міс проти 5,72. Терапія бевацизумабом та ломустином також не забезпечувала переваг з боку ОВ порівняно з монотерапією ломустином: медіана ОВ становила відповідно 9,1 і 8,64 міс. Кількість пацієнтів, виживших після 9 і 12 міс після початку лікування, в групі комбінованої терапії становило 51,2 і 31,5% відповідно, в групі ломустина – 47,5 і 34,1%. Також в дослідженні EORTC 26101 не отримано жодних нових даних щодо безпеки терапії бевацизумабом.

Аналіз 329 випадків (75,3% всіх пацієнтів, включених в дослідження) показав, що ОВ не була більше високою в групі комбінованої лікування (HR 0,95, ДІ 0,74; 1,21, p=0,650).

Переключення на бевацизумаб після терапії ломустином мало місце у 35,5% пацієнтів в контрольній групі, в той час як 19% пацієнтів в групі комбінованої лікування продовжували прийом бевацизумаба після прогресування захворювання. В цілому результати дослідження EORTC 26101, стосуються ефективності та безпеки бевацизумаба, збігаються з даними інших досліджень, присвячених вивченню терапевтичних можливостей цього препарату при рецидивуючих та вперше діагностованих гліомах.

В керівництві Національної онкологічної мережі США (NCCN) 2015 року бевацизумаб рекомендовано для застосування при рецидиві гліобластомы в якості монотерапії, а також в поєднанні з хіміотерапією. В перелік хіміопрепаратів, рекомендуваних для застосування разом з бевацизумабом, входять іринотекан, кармустидин або ломустин, темозоломід, а також карбоплатин (для останнього рівень доказателістості 2B).

В керівництві NCCN вказується, що доступна в даний час хіміотерапія не забезпечує контроль захворювання. В доповнення до темозоломиду та препаратів нітрозомочевини во II лінії терапії злоякісних гліом використовуються режими PCV (ломустин, прокарбазин, винкретин), циклофосфамід (рівень доказателістості 2B) та платиносодержачі режими (рівень доказателістості 2B). В терапії анапластическої гліомы можуть також застосовуватися іринотекан або етопозид. Рекомендації щодо застосування бевацизумаба ґрунтуються на результатах дослідження BRAIN. Також вказується, що опубліковані дані з іншого основного дослідження (NCI 06-C-0064E) на фоні терапії бевацизумабом демонструють медіану виживаемості 31 тиждень у 48 важких раніше лікованих пацієнтів.

Бевацизумаб в поєднанні з вказаними вище хіміопрепаратами може також застосовуватися при анапластических гліомах. Комбінації бевацизумаба з хіміопрепаратом можуть розглядатися як варіанти лікування пацієнтів, для яких монотерапія бевацизумабом виявилася недостатньо ефективною. Терапія бевацизумабом повинна продовжуватися до прогресування захворювання.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Катерина Котенко

Таким чином, декілька досліджень, в яких бевацизумаб застосовувався в терапії хворих рецидивуючою гліомою, продемонстрували переваги в відношенні ВБП та загальної відповіді, не приводячи при цьому до збільшення ОВ. В перспективі будуть оцінюватися можливості впливати на ОВ шляхом застосування різних комбінацій терапевтичних методів та їх переключення на бевацизумаб. Також планується ретельне дослідження впливу таргетної терапії на нейрокогнітивні функції та якість життя пацієнтів. Автори дослідження EORTC 26101 відзначають, що результати не впливають на існуючі рекомендації, визначаючи застосування бевацизумаба при рецидивуючій гліобластомі. Сьогодні бевацизумаб затверджено для застосування по цьому показанню більше ніж в 70 країнах світу – в якості монотерапії, а в деяких країнах – в поєднанні з іринотеканом.