

СОХРАНИТ ЛИ СВОИ ПОЗИЦИИ БЕВАЦИЗУМАБ В РАМКАХ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ?

А.С. Тюляндина

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Лекарственное лечение рака яичников относится к одной из самых сложных задач в онкогинекологии. Комбинация с включением препаратов платины и таксанов остается схемой выбора в течение последних 15 лет. Поэтому включение таргетных агентов к терапии первой линии при этом заболевании относится к наиболее перспективному научному подходу. К настоящему времени наиболее изучена группа антиангиогенных препаратов, а препарат бевацизумаб относится к одному из самых активно исследуемых таргетных агентов. В данной статье рассматривается вопрос о целесообразности и экономической эффективности использования бевацизумаба в первой линии химиотерапии распространенного рака яичников.

Ключевые слова: рак яичников, химиотерапия, бевацизумаб, паклитаксел, карбоплатин.

WILL BEVACIZUMAB STAND ITS GROUND IN THE FIRST LINE THERAPY FOR ADVANCED OVARIAN CANCER?

A.S. Tyulyandina

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Russian Academy of Medical Sciences

Chemotherapy of ovarian cancer is one of the most difficult problems in gynecologic oncology. The combination of platinum agents and taxanes has been the «gold» standard for 15 years. So target therapy in treatment of ovarian cancer belongs to perspective approach. By now the antiangiogenic therapy is investigated more carefully, and bevacizumab is related to the most well-known target agent. In this article it is considered the question about cost effectiveness of administration bevacizumab in the first line chemotherapy of advanced ovarian cancer.

Key Words: Ovarian cancer, Chemotherapy, bevacizumab, paclitaxel, carboplatin.

Изучение бевацизумаба было связано с большими надеждами ученых, занимающихся проблемой рака яичников, поскольку бевацизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно связывается с молекулой VEGF (эндотелиальным сосудистым фактором) и нейтрализует ее, тем самым блокируя воздействие на рецепторы. У здоровых женщин VEGF играет значительную роль в функционировании овариального цикла. Поэтому неудивительно, что VEGF принимает непосредственное участие в биологии рака яичников. Экспрессия VEGF оказывается выше в опухолевоизмененном яичнике, чем в нормальной его ткани, и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом течения заболевания [1]. Снижение экспрессии VEGF приводит к уменьшению васкуляризации опухоли и образования

новых сосудов, тем самым влияя на отдаленные результаты [2]. Бевацизумаб продемонстрировал свою эффективность в лечении других солидных опухолей, а при рецидивах рака яичников эффективность бевацизумаба оказалась сопоставима с эффективностью при использовании цитостатических агентов [3]. Из вышесказанного понятно, почему результатов исследований по изучению бевацизумаба ожидали с нетерпением.

Сегодня известны окончательные данные двух крупных исследований III фазы (GOG 218 и ICON7), где бевацизумаб изучался в первой линии химиотерапии совместно со стандартным трехнедельным режимом с включением паклитаксела и карбоплатина, и далее в рамках поддерживающего лечения в течение года. Однако сегодня многие эксперты высказываются критически

о таком трехкомбинантном режиме лечения и отмечают явное охлаждение к применению бевацизумаба в рамках первой линии терапии. Попытаемся разобраться в причинах этой тенденции.

Исследования GOG 218 и ICON7 известны уже давно. Кратко остановимся на важнейших, на мой взгляд, характеристиках (табл.1) [4, 5]. В обоих исследованиях терапия бевацизумабом прекращалась через 10 мес. после окончания химиотерапии первой линии. В исследовании ICON 7 при оценке времени до прогрессирования две кривые (контрольная и исследуемая группы) пересекаются на отметке в 22 мес., при этом бевацизумаб вводился в общей сложности 12 мес. В исследовании GOG 218 эти кривые пересекаются несколько позже — на отметке в 25 мес., но больные в данном случае получали бевацизумаб в течение 15 мес. В обоих случаях поддерживающая терапия бевацизумабом повлияла на продолжительность безрецидивного периода (рис. 1).

При оценке времени до прогрессирования в исследовании GOG 218 прогрессирование фиксировалось по критериям RECIST, при появлении клинического прогрессирования, а также при выявлении маркерного рецидива. В этом случае поддерживающая терапия бевацизумабом позволяла увеличить медиану времени до прогрессирования с 10,3 до 14,1 мес. При анализе, основанном только на критериях RECIST и клиническом прогрессировании, этот показатель составил 12 мес. в контрольной группе и 18,2 мес. — в исследуемой ($p=0,0001$). Разница, равная шести месяцам, сопоставима с данными, полученными в исследовании ICON7 для подгруппы высокого риска, где маркерный рецидив не регистрировался (в исследовании GOG 218 включались больные с III–IV стадиями). К сожалению, оценить влияние поддерживающей терапии бевацизумабом на продолжительность жизни не представляется возможным, поскольку более 40% больных в контрольной группе получали в последующем бевацизумаб.

В исследовании ICON 7 добавление бевацизумаба к первой линии химиотерапии и затем в качестве поддерживающего лечения увеличивало медиану времени до прогрессирования всего на 2,4 мес. Но при оцен-

ке этого показателя в группе высокого риска (больные с III стадией и неоптимальной циторедукцией, а также IV стадией болезни) оказалось, что бевацизумаб позволяет увеличить медиану времени до прогрессирования с 10,5 до 16,0 мес. ($p=0,002$). Большая часть больных, вошедших в исследование GOG 218 (67%), имеет схожие характеристики, и только 33% пациенткам была выполнена оптимальная циторедукция. Окончательные результаты продолжительности жизни исследования ICON7 планируются быть опубликованными в 2013 году. Однако, опираясь на предварительные данные, добавление бевацизумаба к терапии больным из группы высокого риска увеличивает медиану продолжительности жизни на 8 мес. по сравнению со стандартной терапией ($p=0,002$) [6]. Эти данные наводят на мысль, что стадия болезни может играть критическую роль в ответе опухоли на терапию ингибиторами ангиогенеза. Другой вопрос, как опухоль начинает себя вести при прекращении использования препаратов этой группы? Существует теория, что при отмене ингибиторов VEGF возможен запуск триггерного механизма, обуславливающего быструю опухолевую пролиферацию в ответ на повреждающее воздействие [7]. В то же время в литературе есть работы, которые не показали активизации повторного роста опухоли в ответ на прекращение терапии ингибиторами ангиогенеза [8].

Если проводить лечение с включением бевацизумаба, то в какой дозе его использовать? Напомню, что в исследовании GOG 218 бевацизумаб вводился в дозе 15 мг/кг, а в ICON7 — в два раза меньше — 7,5 мг/кг. При этом эффективность лечения в GOG 218 и у пациентов из группы высокого риска в исследовании ICON7 оказалась схожей. Поэтому существует мнение, что не имеет смысла назначать бевацизумаб в большей дозе (15 мг/кг), хотя назначение дозы бевацизумаба 15 мг/кг не приводило к резкому увеличению токсичности, кроме артериальной гипертензии у больных, получавших высокую дозу бевацизумаба. В Европе рекомендуется использовать бевацизумаб в зарегистрированной дозе 15 мг/кг, в Великобритании обсуждалась доза 7,5 мг/кг. В США использование

Опухоли придатков матки

бевацизумаба в рамках первой линии химиотерапии вообще не входит в стандарты.

В 2011 году в обзоре Cochrane было отмечено, что использование бевацизумаба в первой линии не предотвращает прогрессирования заболевания, но увеличивает безрецидивный интервал. Но из представленных выше данных приходишь к выводу, что больные с хорошим прогнозом, а именно после оптимальной циторедукции, не выигрывают от назначения бевацизумаба. Это сопоставимо с уже полученными данными исследований AVANT и CO8, где было показано, что добавление бевацизумаба к адъювантной терапии у больных раком толстой кишки не давало никаких преимуществ по сравнению со стандартной химиотерапией [9]. Более того, в исследовании AVANT было показано, что терапия с добавлением бевацизумаба увеличивала выраженность токсических реакций.

По нашим данным, в России в подавляющем большинстве случаев встречаются пациентки с III и IV стадиями болезни (80%), при этом в 65–70% случаев выполняется неоптимальное циторедуктивное вмешательство. Из них приблизительно в половине случаев (50%) рецидив болезни возникает в первые шесть месяцев. При таком неблагоприятном течении болезни увеличение безрецидивного периода еще на 6–8 мес. позволит перевести рецидив из платино-резистентного в платино-чувствительный со светлым промежутком около одного года. Этот выигрыш в отсрочке химиотерапии второй линии имеет важное зна-

чение, поскольку дает больной возможность отдохнуть между линиями химиотерапии, а также уменьшить степень проявления токсических реакций (например, полинейропатии). Другой вопрос, который может встать перед клиницистами: являются ли эти опухоли истинно платино-чувствительными, или это резистентные к препаратам платины рецидивы с продлением интервала за счет использования антиангиогенной терапии?

Результатом этих двух исследований стал тот факт, что бевацизумаб является единственным таргетным агентом, зарегистрированным в рамках химиотерапии первой линии, и затем как поддерживающее лечение в ряде стран Европы, до недавнего времени в Великобритании и в России. Однако эксперты некоторых стран пришли к выводу, что использование бевацизумаба в рамках первой линии терапии — подход нерациональный. Напомним, что в США (рекомендации NCCN) бевацизумаб не был включен вовсе. А в мае 2013 года были опубликованы последние рекомендации The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Великобритании, где бевацизумаб не рекомендуют использовать в рамках первой линии химиотерапии [10]. Объяснением этому факту послужили работы, где отметили, что достигнутый эффект от добавления препарата к первой линии химиотерапии несоизмерим с его высокой стоимостью.

В мае 2013 года опубликована крупная работа, посвященная оценке экономической эффективности бевацизумаба на основании

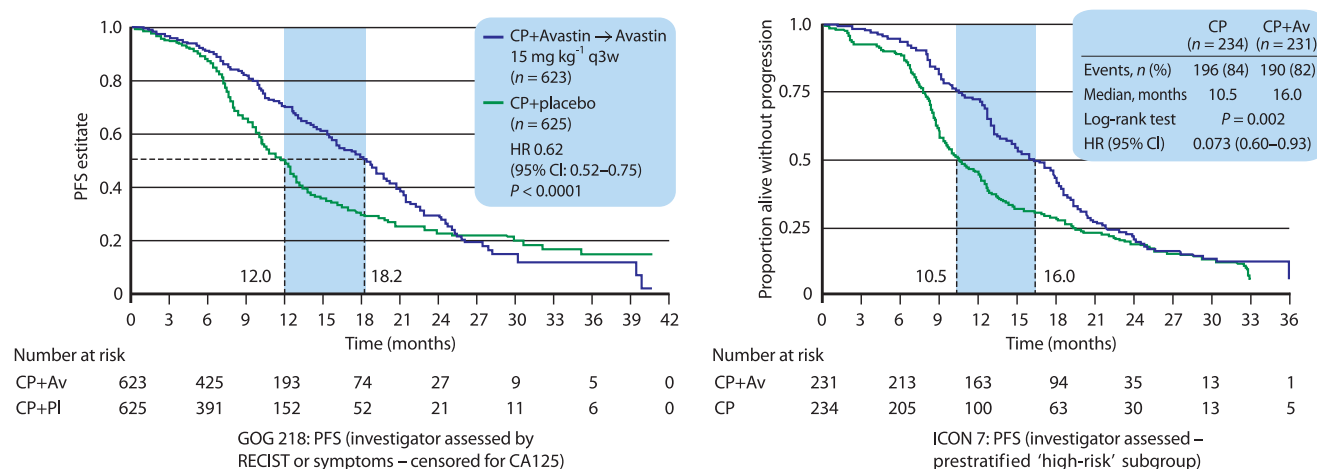


Рис. 1. Медианы времени до прогрессирования в исследованиях GOG218 и для группы неблагоприятного прогноза в ICON7

исследования ICON7, где больные получали бевацизумаб в низкой дозе 7,5 мг/кг каждые три недели в течение года [11]. Очень кратко охарактеризуем основные параметры оценки экономической эффективности. Экономическая эффективность оценивается по критерию ICER (incremental cost-effectiveness ratio), оцениваемого в денежных единицах и определяющего соотношение стоимости и эффективности нового метода лечения по отношению к стоимости и эффективности стандартного лечения за один качественно прожитый год жизни (QALY quality-adjusted life year), включая токсичность лечения. QALY — зависит от качества жизни и числа больных и определяет количество лет, которые могут быть добавлены за счет внедрения новой методики.

В первой части статьи мы оговорили, что использование бевацизумаба в первой линии терапии всем больным распространенным раком яичников нерационально, поскольку преимущество от добавления бевацизумаба составило всего 2,4 мес. Поэтому весь анализ

авторы проводили для больных с неблагоприятным прогнозом (III стадия + неоптимальная циторедукция и IV стадия болезни), где увеличение продолжительности жизни составило восемь месяцев. Оказалось, что ICER у этой категории больных достаточно высокий и составил 168 083\$ за год (QALY) в сравнении со стандартной терапией (т.е. на такую сумму увеличится стоимость лечения за год). Полученное неудовлетворительное соотношение эффективности и стоимости препарата может быть объяснением наметившейся тенденции — нежелания включать бевацизумаб в первую линию терапии распространенного рака яичников.

Каковы возможные пути решения проблемы в сложившейся ситуации? Назначение бевацизумаба всем больным с неблагоприятным прогнозом может быть обосновано только в случае снижения стоимости препарата. Например, был оценен показатель ICER при уменьшении цены бевацизумаба на 50%, это позволило бы достичь ICER <100 000\$ за год

Таблица 1

Исследования III фазы по изучению бевацизумаба в первой линии терапии распространенного рака яичников

Характеристики	GOG 218	ICON7
№	1873	1528
Конечная точка	PFS (маркерный рецидив/RECIST/клиническое прогрессирувание)	PFS (RECIST/клиническое прогрессирувание)
Критерии включения (стадия)	III–IV стадии	I–IV стадии
Режим лечения	6 курсов: Паклитаксел 175 мг/м ² Карбоплатин AUC6 Бевацизумаб 15 мг/кг / плацебо во время ХТ и после 15 мес.	6 курсов: Паклитаксел 175 мг/м ² Карбоплатин AUC6 Бевацизумаб 7,5 мг/кг / плацебо во время ХТ и после 12 мес.
Медина ПЖ, мес.	NS (в связи с переходом в контрольной группе на Bev в дальнейшем)	III>1 см/ IV = 28,8 vs 36,6 мес., HR-0,64. Все стадии 17,4 vs 19,8 мес.
Медиана ВДП, мес.	Все стадии: 10,3 vs 14,1 мес. 12,0 vs 18,0 мес. (без оценки маркерного рецидива)	III 1 см стадия/IV 10,5 vs 15,9 мес.
ОО, %	Нет данных	48% vs 67% p<0,0001
Токсичность:		
Гастро-интестинальная:	Нет достоверных различий (1,2 vs 2,8/2,6)	Нет различий (<1 vs 1)
Артериальная гипертензия	17%	15,3%
Протеинурия	Нет достоверных различий (1,6%)	Нет достоверных различий (0,5%)

*ПЖ — продолжительность жизни, ВДП — время до прогрессирувания, Bev — бевацизумаб, ХТ — химиотерапия, ОО — объективный ответ, NS — нет статистической достоверности.

(QALY), при таком соотношении эффективности и стоимости терапия бевацизумабом может быть осуществима в странах Европы и США. При снижении стоимости до 25% от настоящей соотношение стоимости и эффективности достигает менее 50 000\$ за год (QALY), и при таком значении можно говорить о назначении препарата в условиях нашей страны.

Второй вариант экономически безболезненного назначения бевацизумаба при отсутствии возможности повлиять на стоимость препарата — определение четких критериев к его назначению, а именно выделение маркеров предикторов эффективности бевацизумаба. Vanrett с соавторами попытались оценить соотношение цены и эффективности лечения в зависимости от использования модели, включающей прогностические маркеры, определенные в работе Lambrechts [12]. В этом исследовании было показано, что выявление определенного вида однонуклеотидного полиморфизма (SNP) ДНК связано с гиперэкспрессией VEGFR1. Пациенты с раком почки и раком поджелудочной железы с изменениями такого типа в ДНК относятся к группе неблагоприятного прогноза, однако терапия бевацизумабом позволяла улучшить отдаленные результаты лечения. Анализ такой модели продемонстрировал, что использование предсказывающего маркера эффективности бевацизумаба в первой линии терапии в настоящий момент — приоритетное направление, поскольку соотношение цены и эффективности при таком подходе составит 128 000\$ за год (QALY).

К сожалению, сегодня не выявлено аналогичных маркеров для распространенного рака яичников, а исследование Lambrecht — пилотное. Однако в литературе за последние годы появилось несколько работ по определению потенциальных маркеров эффективности бевацизумаба [13, 14]. Очевидно, что выявление предикторов ответа на терапию бевацизумабом — важнейшая задача, а проведенный анализ показал, что при таком рациональном под-

ходе к использованию бевацизумаба в клинической практике проведение генетического исследования не увеличивает стоимость лечения, а наоборот, имеет экономическую выгоду.

Бевацизумаб продолжают активно изучать в рамках первой линии химиотерапии. Оценивается его совместное использование с внутривенной химиотерапией, с дозоинтенсивными режимами лечения, изучается продолжительность поддерживающей терапии бевацизумабом длительностью до 36 мес. Возможно, результаты этих исследований повлияют на лечебную тактику в будущем.

В заключение отметим, что два крупных исследования III фазы не продемонстрировали ожидаемую эффективность при добавлении бевацизумаба к стандартной химиотерапии. Высокая стоимость лечения не оправдывает добавление бевацизумаба в первую линию терапии всем больным распространенным раком яичников, но биологическую активность бевацизумаба не стоит сбрасывать со счетов. Рассмотренные выше стратегии увеличения эффективности затрат следует рассматривать не только для бевацизумаба, но и для других изучающихся дорогостоящих потенциально активных агентов. Первая линия терапии рака яичников с включением бевацизумаба для больных с неблагоприятным прогнозом может быть оправдана при снижении стоимости препарата, а определение предсказывающих тестов, выявляющих эффективность бевацизумаба, позволит более рационально использовать этот препарат той категории больных, которым он действительно необходим. Настало время пересмотреть позиции бевацизумаба в рамках первой линии химиотерапии. Поиск категории больных с достижением статистически значимого увеличения медианы продолжительности жизни позволит обосновать экономическую эффективность бевацизумаба, а изменение ценовой политики обеспечит широкое использование препарата в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kassim S.K., El-Salahy E.M., Fayed S.T., et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-8 are associated with poor prognosis in epithelial ovarian cancer patients. *Clin Biochem.* 2004; 37(5):363–369.
2. Huang S., Robinson J.B., Deguzman A., et al. Blockade of nuclear factor-kappaB signaling inhibits angiogenesis and tumorigenicity of human ovarian cancer cells by suppressing expression of vascular endothelial growth factor and interleukin 8. *Cancer Res.* 2000; 60:5334–9.
3. Burger R.A., Sill M.W., Monk B.J., et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5165–71.
4. Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A., et al. The incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2473–2483.
5. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J., et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2484–2496.
6. Kristensen G., Perren T., Qian W., et al. Result of interim analysis of overall survival in the GCIG ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30(suppl): abstr 5006.
7. Ebos J.M.L., Lee C.R., Cruz-Munoz W., et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell.* 2009; 15(3): 232–239.
8. Miles D., Harbeck N., Escudier B., et al. Disease course patterns after discontinuation of bevacizumab: pooled analysis of randomized phase III trials. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 83–88.
9. de Gramont A., de Gramont A., Chibaudel B., et al. Targeted therapy in adjuvant treatment for stage III colon cancer. *Semin Oncol.* 2011; 38(4): 521–532.
10. Pinilla-Dominguez P., Richardson P., Robertsom J., et al. Nice guidance on bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for the first-line treatment of advanced ovarian cancer. *The Lancet Oncol.* 2013; 14(8): 689–690.
11. Barnett J.C., Secord A.A., Cohn D.E. et al. Cost effectiveness of alternative strategies for incorporating bevacizumab into the primary treatment of ovarian cancer. *Cancer.* 2013; Aug 6. doi: 10.1002/cncr.28283.
12. Lambrechts D., Claes B., Delmar P., et al. VEGF pathway genetic variants as biomarkers of treatment outcome with bevacizumab: an analysis of data from the AVITA and AVOREN randomised trials. *Lancet Oncol.* 2012; 13:724–733.
13. Matsusaka S., Mishima Y., Suenaga M., et al. Circulating endothelial progenitors and CXCR4-positive circulating endothelial cells are predictive markers for bevacizumab. *Cancer.* 2011; 117:4026–4032.
14. Moroni M. Predictive value of loci in VEGF pathway genes in bevacizumab treatment. *Lancet Oncol.* 2012; 13:659–660.