



Опыт применения препарата афлиберцепт (Залтрап) во второй линии терапии метастатического колоректального рака

Е.А. Рыбкина, О.В. Попова, Д.Ю. Юкальчук, С.С. Сидорова, И.Д. Климова

Адрес для переписки: Екатерина Александровна Рыбкина, kat-likhova@yandex

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность химиотерапии по схеме FOLFIRI с применением афлиберцепта во второй линии у 14 пациентов с распространенным раком ободочной и прямой кишки.

Материал и методы. Пациенты получали иринотекан 180 мг/м², 90-минутная инфузия в первый день, лейковорин 400 мг/м² внутривенно в течение двух часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м² внутривенно струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м² и таргетную терапию афлиберцептом 4 мг/кг каждые две недели до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

Результаты. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,5 месяца, общей выживаемости – 13,9 месяца. Гематологическая и негематологическая токсичность 4-й степени отмечалась в 7% случаев. Наиболее частыми осложнениями 3-й степени были негематологические осложнения.

Заключение. Комбинация иринотекана, фторурацила, лейковорина, афлиберцепта характеризуется высокой эффективностью, приемлемым профилем токсичности и потенциально ассоциируется с высокой общей выживаемостью пациентов с метастатическим колоректальным раком, прогрессирующим на фоне первой линии терапии.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, вторая линия терапии, иринотекан, афлиберцепт

Введение

Лечение пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) остается одним из приоритетных направлений современной онкологии. Актуальность проблемы обусловлена высокими показателями заболеваемости и смертности. В структуре онкологической забо-

леваемости российских пациентов обоего пола КРР занимает третье место. В России в 2016 г. абсолютное число впервые установленных диагнозов КРР, рака ректосигмоидного соединения и ануса составило 14 621 и 14 655 среди мужчин и женщин соответственно. Стандартизованный показатель смерт-

ности от указанных заболеваний – 5,93 на 100 тыс. человек (8,4 и 4,55 на 100 тыс. мужчин и женщин соответственно) [1].

В Иркутской области в 2017 г. зарегистрирован 1061 новый случай КРР. У 45% пациентов заболевание выявлено на III–IV стадии. Всего на конец года на учете состояло 5716 больных, около 50% из них находились под наблюдением свыше пяти лет. Показатели смертности от рака ободочной и прямой кишки составили 8,7 и 9,5% соответственно, превысив общероссийские (8,4 и 8,5% соответственно) [2, 3].

За последние десятилетия в тактике лечения мКРР произошли существенные изменения. Значительный прогресс во многом обусловлен широким применением в повседневной клинической практике таргетных препаратов и высокоэффективных химиотерапевтических режимов, а также четким планированием последовательности назначения разных режимов и выбора оптимальной комбинации химиотерапии и таргетного препарата на каждом этапе лечения. Оксалиплатинсодержащий режим в первой линии и переход на схему FOLFIRI во второй представляется оптимальным вариантом выбора последовательной терапии для большинства пациентов с нерезектабельными метастазами (особенно с учетом возможности повторного назначения оксалиплатина в позд-



них линиях у ряда больных). Добавление наиболее эффективного таргетного препарата к комбинации FOLFIRI во второй линии терапии мКРР – чрезвычайно актуальная задача [4].

С развитием молекулярно-генетического направления расширились возможности применения таргетной терапии злокачественных опухолей толстой кишки [5]. С учетом центральной роли семейства VEGF (vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов) в ангиогенезе, а также повышенной экспрессии VEGF во многих типах опухолей данное семейство факторов роста служит важной терапевтической мишенью. В настоящее время для лечения мКРР доступны такие анти-VEGF-препараты, как моноклональное антитело бевацизумаб, которое связывает VEGF-A, а также моноклональные антитела цетуксимаб и панитумумаб, опосредованно ингибирующие ангиогенез за счет направленного взаимодействия с рецептором эпителиального фактора роста (VEGFR). Между тем ответ пациентов на анти-VEGF-терапию недостаточен, клиническая польза непродолжительна. Нередко после начального ответа рост опухоли и прогрессирование заболевания возобновляются, что свидетельствует о способности опухолевых клеток функционально ускользать от терапевтического ингибирования ангиогенеза [6].

Развитие резистентности некоторых типов опухолей к долгосрочной антиангиогенной терапии послужило предпосылкой к разработке нового антиангиогенного препарата афлиберцепта. Афлиберцепт – растворимый рекомбинантный гибридный белок является ловушкой для многочисленных ангиогенных факторов, блокирует проангиогенную сеть за счет связывания не только VEGF-A, но также VEGF-B и PlGF (placental growth factor – плацентарный фактор роста) [7, 8].

В 2011 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования эффективности афлиберцепта во второй линии у лиц с мКРР в комбинации со схемой FOLFIRI у пациентов с прогрес-

сированием болезни на фоне оксалиплатинсодержащей химиотерапии (VELOUR). Показано, что добавление к схеме лечения антиангиогенного препарата улучшает показатели продолжительности жизни (относительный риск (ОР) 0,817; $p=0,0032$), выживаемости без прогрессирования (ВБП) (ОР 0,758; $p=0,00007$) и частоту объективного ответа (19,8 против 11,1%; $p=0,0001$) [9]. Важно, что улучшение показателей общей выживаемости и ВБП не было достоверно взаимосвязано со статусом ECOG, локализацией метастазов и предшествующим применением бевацизумаба в первой линии лечения: преимущество комбинации с афлиберцептом отмечалось во всех подгруппах пациентов [10].

Общая частота нежелательных явлений была практически одинаковой в группах афлиберцепта и контроля – 99,2 и 97,2% соответственно, однако побочные эффекты 3–4-й степени в экспериментальной группе регистрировались чаще, чем в контрольной, – 83,5 и 62,5% соответственно. Так, 3–4-я степень геморрагий зафиксирована в 3,0 и 1,7% случаев соответственно, артериальных тромбоемболий – в 1,8 и 0,5%, венозных тромбоемболий – в 7,9 и 6,3% случаев. Кроме того, чаще регистрировались диарея (19,3 против 7,8%), стоматит (13,7 против 5,0%) и нейтропения (36,7 против 29,5%). Как и ожидалось, с применением афлиберцепта ассоциировалось такое класс-специфичное нежелательное явление, как гипертензия (19,1 против 1,5%). Но в большинстве случаев степень гипертензии была не выше третьей. Только у одного пациента, получавшего афлиберцепт, развилась гипертензия 4-й степени [10]. Необходимо отметить, что данное нежелательное явление наблюдалось во время первого-второго курса лечения. Затем его частота прогрессивно снижалась, достигая к пятому-шестому курсу 3–5%.

Таким образом, афлиберцепт стал первым таргетным препаратом, который при использовании во второй линии терапии в комбинации с режимом FOLFIRI достоверно

увеличил не только частоту объективного ответа и ВБП, но и общую выживаемость в широкой популяции больных мКРР [4].

В 2014 г. на основании результатов проведенных исследований афлиберцепт был зарегистрирован в России. В клинической практике Иркутского областного онкологического диспансера он используется с 2015 г.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 14 пациентов с мКРР, получавших терапию афлиберцептом (Залтрапом) в отделении противоопухолевой лекарственной химиотерапии № 1 Областного онкологического диспансера г. Иркутска. У всех больных зарегистрирован диссеминированный КРР с мутациями в генах RAS (молекулярно-генетический анализ образцов опухоли выполнялся в генетической лаборатории Иркутского областного онкологического диспансера). Лечение проводилось с ноября 2015 г. по июль 2018 г. Решение о назначении препарата принимала врачебная комиссия.

Основные критерии выбора пациентов для назначения терапии:

- ✓ наличие распространенного КРР, подтвержденного результатами гистологического исследования;
- ✓ прогрессирование заболевания после химиотерапии первой линии с применением оксалиплатина;
- ✓ возраст старше 18 лет;
- ✓ состояние по шкале ECOG 0–2;
- ✓ отсутствие клинически значимых отклонений в функциях органов и систем, подтвержденных данными лабораторных анализов, физикальных методов исследования;
- ✓ наличие компенсированной (в том числе медикаментозно) сопутствующей патологии.

Больные получали иринотекан 180 мг/м², 90-минутная инфузия в первый день, лейковорин 400 мг/м² внутривенно в течение двух часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м² внутривенно струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м² и таргетную те-

Онкология



рапию афлиберцептом 4 мг/кг каждые две недели. Лечение проводилось на фоне профилактической противорвотной и десенсибилизирующей терапии, премедикации атропином, инфузионной поддержки.

Эффективность лечения оценивали на основании данных компьютерной томографии по критериям RECIST каждые пять-шесть циклов. При объективном прогрессировании заболевания лечение завершалось. В отсутствие данных о прогрессировании лечение продолжалось до развития непереносимой токсичности.

Анализ токсичности во время лечения и до четвертой недели после финального курса выполнен по критериям СТС АЕ v.4. При возникновении побочных реакций второй степени и выше проводилась модификация режима введения препарата исходя из рекомендаций производителя. При коррекции режим введения препарата оставался на уровне максимально переносимого.

Статистический анализ

Выживаемость без прогрессирования – период от начала лечения до прогрессирования или смерти по любой причине. Продолжительность жизни, или общая выживаемость, – период от начала лечения до смерти по любой причине. Живые пациенты цензурировались по дате последнего визита. Выживаемость рассчитывалась методом Каплана – Майера.

Результаты

Ретроспективно проанализирована эффективность лечения 14 пациентов (девять (64%) женщин и пять (36%) мужчин) в возрасте от 37 до 79 лет. Характеристики больных представлены в табл. 1. Во всех случаях при гистологическом исследовании выявлена аденокарцинома. Мутации в гене KRAS отсутствовали у десяти (70%) пациентов. Общее состояние 78% больных расценивалось как удовлетворительное – ECOG 0–1.

Пациенты получили от двух до 24 курсов терапии. Один больной в возрасте 72 лет прекратил лечение после двух циклов вследствие ухудшения общего состояния, связанного с прогрессированием основного заболевания. Надо отметить, что к началу второй линии терапии состояние данного пациента соответствовало 2 баллам по шкале ECOG.

Одна пациентка умерла после третьего курса терапии из-за выраженных водно-электролитных нарушений, развившихся вследствие гастроэнтеротоксичности 4-й степени, нейтропении 4-й степени, несвоевременного обращения за медицинской помощью. Иных

случаев токсичности 4-й степени не зарегистрировано. Токсичность 3-й степени наблюдалась в 7–14% случаев. У одной пациентки имели место тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, артериальная гипертензия 3-й степени после шести циклов лечения на фоне стабилизации основного заболевания, подтвержденная данными мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)), что потребовало отмены лечения. Пациентка умерла спустя четыре месяца после окончания терапии вследствие прогрессирования основного заболевания.

Остальные случаи токсичности 3-й степени корректировались пропуском одного введения афлиберцепта. Чаще отмечалась токсичность 1–2-й степени, которая корректировалась назначением продленной сопроводительной симптоматической терапии (табл. 2).

Объективный ответ на терапию, по данным МСКТ, в соответствии с критериями RECIST v. 1.1, получен у 12 пациентов. Согласно результатам контрольного обследования, после первых шести циклов частичная регрессия достигнута у пяти (35%) больных, еще у семи (50%) – стабилизация. Как показали данные контрольного обследования, после следующих шести циклов терапии частичная регрессия сохранялась у пяти (35%) пациентов. Стабилизация отмечалась у пяти (35%) больных. У двух (14%) пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания без клинической симптоматики, лечение отменено. Прогрессирование заболевания клинически с последующей объективной оценкой результатов МСКТ зафиксировано у трех больных после 15 циклов лечения. После 18 циклов стабилизация процесса сохранялась у шести (42%) пациентов. После 22 циклов лечения подтвержденное клинически и лабораторно прогрессирование заболевания имело место у четырех пациентов. Согласно результатам контрольного обследования, после 24 введений у двух

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

| Показатель | Количество пациентов, абс. (%) |
|---|--------------------------------|
| Возраст: | |
| ▪ до 65 лет | 10 (71) |
| ▪ 65 лет и старше | 4 (29) |
| Пол: | |
| ▪ мужской | 5 (36) |
| ▪ женский | 9 (64) |
| Статус ECOG: | |
| ▪ 0 | 3 (21) |
| ▪ 1 | 9 (65) |
| ▪ 2 | 2 (14) |
| Локализация опухоли: | |
| ▪ прямая кишка | 5 (36) |
| ▪ ободочная кишка | 2 (14) |
| ✓ правосторонняя локализация | 7 (50) |
| ✓ левосторонняя локализация | – |
| Время до прогрессирования заболевания после первой линии терапии: | |
| ▪ менее 6 месяцев | 10 (71) |
| ▪ более 6 месяцев | 5 (19) |
| Предшествующая терапия бевацизумабом: | |
| ▪ проводилась | 6 (43) |
| ▪ не проводилась | 9 (57) |
| Количество органов с отдаленными метастазами | |
| ▪ 1 | 3 (21) |
| ▪ свыше 1 | 12 (79) |
| Локализация отдаленных метастазов: | |
| ▪ легкие | 11 (78) |
| ▪ печень | 12 (85) |
| ▪ яичники | 2 (14) |
| ▪ брюшина | 12 (85) |
| ▪ мягкие ткани | 1 (7) |
| ▪ отдаленные лимфатические узлы | 10 (71) |
| Мутация KRAS | |
| ▪ обнаружена | 4 (28) |
| ▪ WT | 10 (72) |



пациентов отмечалась стабилизация процесса (с сохранением частичной регрессии по отношению к первоначальной оценке). Введение препаратов на протяжении всего периода лечения сопровождалось токсичностью 1–2-й степени. Дозы не корректировались. После 12 месяцев лечения пациенты приняли решение о его завершении. Через месяц после окончания терапии у пациентов сохранялась стабилизация процесса.

Медиана ВВП и медиана общей выживаемости составили 7,5 и 13,9 месяца соответственно.

Обсуждение

Проведен ретроспективный анализ лечения афлиберцептом 14 больных мКРР. Все пациенты в первой линии получали оксалиплатинсодержащие режимы в комбинации с таргетной терапией или без таковой.

Внедрение в клиническую практику препаратов группы ингибиторов VEGF при проведении второй линии химиотерапии позволило значительно улучшить результаты лечения пациентов с мКРР.

Собственный опыт применения подтверждает эффективность афлиберцепта во второй линии терапии по схеме FOLFIRI у пациентов с мКРР, ранее получавших оксалиплатинсодержащие режимы. Согласно нашим данным, медиана ВВП и медиана общей выживаемости составили 7,5 и 13,9 месяца соответственно, что согласуется с данными международных клинических исследований.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы VELOUR оценивали эффективность и безопасность афлиберцепта в комбинации с FOLFIRI во второй линии терапии пациентов с мКРР. В исследовании участвовали 1226 больных, ранее получавших химиотерапию с оксалиплатином. 30,4% пациентов в первой линии был назначен бевацизумаб. Первые результаты исследования были опубликованы при медиане наблюдения 22,28 месяца. Общий ответ в группе афли-

Таблица 2. Нежелательные явления

| Нежелательные явления | Количество пациентов, абс. (%) | | | |
|--|--------------------------------|--------|--------|-------|
| | G1 | G2 | G3 | G4 |
| Слабость | 3 (21) | 8 (58) | 2 (14) | 1 (7) |
| Тошнота, рвота | 9 (64) | 4 (28) | 1 (7) | 0 |
| Диарея | 4 (28) | 4 (28) | 2 (14) | 1 (7) |
| Нейтропения | 7 (50) | 3 (21) | 2 (14) | 1 (7) |
| Венозные тромбоземболические осложнения, тромбоземболия легочной артерии | 0 | 0 | 1 (7) | 0 |
| Мукозиты | 3 (21) | 2 | 2 (14) | 0 |
| Ладонно-подошвенный синдром | 2 (14) | 1 (7) | 0 | 0 |
| Дисфония | 2 (14) | 1 (7) | 0 | 0 |
| Протеинурия | 2 (14) | 2 (14) | 1 (7) | 0 |
| Артериальная гипертензия | 3 (21) | 1 (7) | 1 (7) | 0 |
| Кровотечения | 2 (14) | 0 | 0 | 0 |

берцепта составил 19,8%, в группе плацебо – 11,1% ($p=0,0001$). Медиана ВВП также оказалась достоверно выше в группе FOLFIRI и афлиберцепта – 6,9 против 4,67 месяца (ОР 0,758; $p=0,00007$). Медиана общей выживаемости составила 13,5 и 12,1 месяца соответственно [11]. Последующее наблюдение продемонстрировало достоверное преимущество афлиберцепта перед плацебо при оценке общей выживаемости. К 18 месяцам этот показатель достиг 38,5% в группе афлиберцепта и 30,9% в группе плацебо, к 24 месяцам – 28,0 и 18,7%, к 30 месяцам – 22,3 и 12,0% соответственно. Таким образом, 30-месячная выживаемость в группе FOLFIRI и афлиберцепта в два раза превысила таковую в группе FOLFIRI и плацебо.

При выборе и проведении второй линии терапии мКРР следует учитывать, что заболевание на этой стадии неизлечимо. Именно поэтому основными задачами терапии являются увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных (облегчение симптомов заболевания, профилактика и лечение осложнений), сбалансированность терапевтического эффекта (в том числе выживаемости) и качества жизни.

Положительный клинический эффект комбинации афлиберцепта и FOLFIRI сопровождается увеличением числа нежелательных явлений, обусловленных как химиотерапией, так и ингибиро-

ванием VEGF. Ряд нежелательных явлений, характерных для FOLFIRI (диарея, стоматит, инфекции, нейтропения и связанные с ней осложнения), при добавлении афлиберцепта усиливается. Токсичность, обусловленная ингибированием VEGF (например, артериальная гипертензия, кровотечение из слизистых и протеинурия), также чаще наблюдалась в группе афлиберцепта. Перфорация желудочно-кишечного тракта, геморрагические осложнения и артериальная тромбоэмболия были редкими, но два последних нежелательных явления чаще имели место в группе афлиберцепта. Токсичность 3–4-й степени на фоне применения как афлиберцепта, так и химиотерапии отмечалась относительно редко, не носила кумулятивного характера и была обратимой [12].

Полученные нами данные о переносимости комбинации афлиберцепта и схемы FOLFIRI согласуются с данными международного исследования III фазы и свидетельствуют о хорошем профиле безопасности препаратов при своевременном выявлении и профилактике нежелательных явлений.

Заключение

Афлиберцепт, введенный в стандартную схему лечения, достоверно увеличивает выживаемость пациентов с оксалиплатинсодержащей химиотерапией в анамне-



зе, получающих режим FOLFIRI по поводу мКРР. Результаты клинических исследований и практический опыт применения препарата показывают его эффективную противоопухолевую ак-

тивность и приемлемый профиль безопасности и переносимости. Адекватная профилактика, раннее выявление и максимальная терапия нежелательных реакций улучшают переносимость проти-

воопухолевой терапии, позволяя соблюдать интенсивность дозовых режимов препаратов, а следовательно, максимально продлевать жизнь пациентов при сохранении ее качества. ☺

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
2. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2017 // www.iood.ru.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
4. Артамонова Е.В., Манзюк Л.В. Оптимизация второй линии лечения метастатического колоректального рака: новые возможности таргетной терапии // Современная онкология. 2016. Т. 18. № 1. С. 25–31.
5. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 5. P. 1011–1027.
6. Schmoll H.J., van Cutsem E., Stein A. et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. № 10. P. 2479–2516.
7. Ferrara N., Hillan K.J., Gerber H.P., Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer // Nat. Rev. Drug Discov. 2004. Vol. 3. № 5. P. 391–400.
8. Лихова Е.А., Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Шевчук А.В. Клинический опыт применения препарата афлиберцепт во второй линии терапии метастатического колоректального рака // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 20. Онкология, гематология и радиология. № 2. С. 38–41.
9. Pericay C., Folprecht G., Saunders M. et al. Phase 2 randomized, noncomparative open-label study of aflibercept and modified FOLFOX6 in the first line treatment of metastatic colorectal cancer (AFFIRM) // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. Suppl. 4. Abstr. 0024.
10. 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 VELOUR trial // Eur. J. Cancer. 2014. Vol. 50. № 2. P. 320–331.
11. 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. Vol. 30. № 28. P. 3499–3506.
12. Ruff P., Ferry D.R., Lakomy R. et al. Time course of safety and efficacy of aflibercept in combination with FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer who progressed on previous oxaliplatin-based therapy // Eur. J. Cancer. 2015. Vol. 51. № 1. P. 18–26.

Experience with the Drug Aflibercept (Zaltrap) in the Second Line of Therapy for Metastatic Colorectal Cancer

Ye.A. Rybkina, O.V. Popova, D.Yu. Yukalchuk, S.S. Sidorova, I.D. Klimova

District Oncology Dispensary, Irkutsk

Contact person: Yekaterina Aleksandrovna Rybkina, kat-likhova@yandex.ru

The aim of the research – to study the efficacy and safety of FOLFIRI chemotherapy with aflibercept in the second line in 14 patients with advanced colon and rectal cancer.

Material and methods. Patients received irinotecan 180 mg/m², 90-minute infusion on the first day, leucovorin 400 mg/m² intravenously for two hours followed by bolus 5-FU 400 mg/m² intravenously and 46-hour infusion of 5-FU 2400 mg/m² as well as targeted therapy with aflibercept 4 mg/kg every two weeks till the progression of the disease or intolerable toxicity.

Results. The median progression-free survival was 7.5 months and overall survival was 13.9 months. Hematological and non-hematological toxicity of the 4th degree was observed in 7% of cases. The most frequent complications of the 3rd degree were non-hematological complications.

Conclusion. The combination of irinotecan, fluorouracil, leucovorin, aflibercept is characterized by high efficiency, acceptable toxicity profile and potentially associated with high overall survival of patients with metastatic colorectal cancer progressing on the background of the first line of therapy.

Key words: metastatic colorectal cancer, second line of therapy, irinotecan, aflibercept



ЗАДУМАЙТЕСЬ ДВАЖДЫ

ПРИ ВЫБОРЕ II ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (МКРР)

ЗАЛТРАП® + FOLFIRI¹ достоверно увеличивает^{2*}:

- **общую выживаемость на 3,1 мес.**
- **выживаемость без прогрессирования в 1,5 раза**
- **частоту объективного ответа более чем в 2 раза**

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап®. Регистрационный номер: ЛП-002534. Торговое название: Залтрап®. МНН: афлиберцепт. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Показания к применению: метастатический колоректальный рак (МКРР) (у взрослых пациентов), резистентный к оксалиплатинсодержащей химиотерапии или прогрессирующий после ее применения препарат Залтрап® в комбинации с режимом, включающим иринотекан, фторурацил, кальция фоллат (FOLFIRI). Противопоказания: гиперчувствительность к афлиберцепту или любому из вспомогательных веществ препарата Залтрап®; тяжелые кровотечения; артериальная гипертония, не поддающаяся медикаментозной коррекции; хроническая сердечная недостаточность III-IV класса (по классификации NYHA); тяжелая степень печеночной недостаточности; офтальмологическое применение или введение в стекловидное тело; беременность; период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Побочное действие. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) (всех степеней тяжести, с частотой $\geq 20\%$), наблюдавшимися, по крайней мере, на 2 % чаще при применении химиотерапевтической схемы Залтрап®/FOLFIRI, чем при применении химиотерапевтической схемы FOLFIRI, были следующие НР (в порядке снижения частоты возникновения): лейкопения, диарея, нейтропения, протеинурия, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), стоматит, утомляемость, тромбоцитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение АД, снижение массы тела, уменьшение аппетита, носовые кровотечения, абдоминальные боли, дисфония, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и головная боль. Частота возникновения нежелательных реакций определяется в соответствии с классификацией ВОЗ следующим образом: очень часто – $\geq 10\%$; часто – $\geq 1\%$ и $< 10\%$; нечасто – $\geq 0,1\%$ и $< 1\%$; редко – $\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$; очень редко – $< 0,001\%$; неизвестная частота – невозможно определить по имеющимся данным. Нежелательные реакции со степенью тяжести ≥ 3 : Очень часто – инфекции, лейкопения, гипертония, диарея, стоматит, астения. Часто – нейтропенические инфекции/сепсис, фебрильная нейтропения, обезвоживание, снижение аппетита, головная боль, артериальная тромбоэмболия, венозная тромбоэмболия, кровотечения, боль в животе, боль в верхней части живота, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС), протеинурия, астения, увеличение АСТ, АЛТ, потеря веса. Нечасто – гиперчувствительность, затруднение дыхания, носовое кровотечение, дисфония, боль в области ротоглотки, перфорация стенок ЖКТ, ректальное кровотечение, прокталгия, нарушение заживления ран, нефротический синдром, тромботическая микроангиопатия. Нежелательные реакции со степенью тяжести ≤ 3 : часто – назофарингит, ринорея, геморрой, зубная боль, гиперпигментация кожи.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

* По сравнению с монотерапией режимом FOLFIRI в группе пациентов с индексом соматического статуса 0 и любым количеством метастазов или с индексом соматического статуса 1 и менее чем 2 метастазами. Из группы были исключены пациенты с быстрым прогрессированием заболевания на адьювантной терапии.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап® ЛП-002534-110717.

2. Chau et al. BMC Cancer. 2014;14: 605.

SARU.AFL.17.08.1277

Представительство АО «Санofi-авентис груп»

125009, Россия, Москва, ул. Тверская, дом 22. Телефон: +7 (495) 721-14-00

реклама