

КОЛОМЕЙЦЕВА А.А., КОПАЧЕВСКАЯ С.В., ОРЕЛ Н.Ф., ГОРБУНОВА В.А., ЕСЬКИНА Т.Ю., ФЕДЯНИН М.Ю., МАНЗЮК Л.В., СНЕГОВОЙ А.В., СКРЯБИНА Л.С., МУХАМЕТШИНА Г.З., ОДИНЦОВА А.С., ТРУСИЛОВА Е.В., МУХАМЕТГАЛЕЕВА Ф.Х., СЕХИНА О.В., ВАХАБОВА Ю.В., ДОБРОВА Н.В., ЧЕРНОГЛАЗОВА Е.В.  
 KOLOMEYTSOVA A.A., KOPACHEVSKAIA S.V., OREL N.F., GORBUNOVA V.A., ESKINA T.Y., FEDYANIN M.Y., MANZYUK L.V., SNEGOVOY A.V., SCRIBABINA L.S., MUKHAMETSHINA G.Z., ODINTSOVA A.S., TRUSILOVA E.V., MUKHAMETGALEeva F.H., SEHINA O.V., VAKHABOVA Y.V., DOBROVA N.V., CHTRNOGLAZOVA E.V.

Результаты сравнения терапевтической эквивалентности препарата Оксалиплатин-РОНЦ® (производства филиала «НАУКОПРОФИ» ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) с препаратом Элоксатин® (Авентис Фарма, Великобритания) в составе схемы mFOLFOX6 в качестве первой линии химиотерапии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки

The comparison of the therapeutic equivalence of Oxaliplatin-RONC® (BRANCH "NAUKOPROFI" of N.N. Blokhin RCRC) and Eloxatin® (Aventis Pharma LTD, Great Britain) in mFOLFOX6 combination as a first line of chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer

**Цитирование:** Kolomeytseva A.A., Kopachevskaya S.V., Orel N.F., Gorbunova V.A., Eskina T.Y. et al. The comparison of the therapeutic equivalence of Oxaliplatin-ronc® (branch «Naukoprofi» of N.N. Blokhin RCRC) and Eloxatin® (Aventis Pharma Ltd, Great Britain) in mFOLFOX6 combination as a first line of chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Malignant Tumours* 2016; 4: 58–67.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–4–58–67

## Резюме

### Цель исследования

Комбинация фторпиримидинов и оксалиплатина является одним из вариантов первой линии химиотерапии больных метастатическим раком толстой кишки. В филиале «Наукопрофи» ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России осуществляется полный цикл производства готовой лекарственной формы препарата Оксалиплатин-РОНЦ® из выпущенной в Германии фармацевтической субстанции. Оксалиплатин-РОНЦ® в доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo* показал эквивалентность оригинальному препарату Элоксатин®. Основной целью данного исследования была оценка терапевтической эквивалентности препарата Оксалиплатин-РОНЦ® и препарата Элоксатин® в составе схемы mFOLFOX6 в качестве 1 линии химиотерапии у больных

## Abstract

The combination of fluoropyrimidines with oxaliplatin is one of the standard first line chemotherapy of metastatic colorectal cancer (mCRC). In Russian cancer research center was performed a full cycle of production the drug Oxaliplatin-RONC®, showed equivalence to Eloxatin® *in vitro* and *in vivo*. The main purpose of this study was to evaluate the therapeutic equivalence of Oxaliplatin-RONC® and Eloxatin® in mFOLFOX6 combination as a first line of chemotherapy in patients with mCRR. The second purpose was to compare the safety of drugs. A total of 59 patients were enrolled in the study. Patients were assigned in a 1:1 ratio to receive up to 9 cycles of mFOLFOX6 with Oxaliplatin-RONC® or Eloxatin®; cycles were repeated every 14 days. 30 patients were randomly assigned to Oxaliplatin-RCRC® and 29 to Eloxatin®.

метастатическим раком толстой кишки. Дополнительной целью данного исследования явилось сравнение безопасности двух препаратов.

#### Материалы и методы

В исследование были включены 59 пациентов с метастатическим раком толстой кишки. Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 и распределены в одну из двух групп терапии: 30 пациентов получали препарат Оксалиплатин-РОНЦ®, 29 – препарат Элоксатин® в составе схемы химиотерапии mFOLFOX6 каждые 2 недели, всего 9 курсов. Основным критерием эффективности явилась частота достижения объективного ответа.

#### Результаты

Объективный ответ на терапию в группе пациентов, получавших Оксалиплатин-РОНЦ®, составил 46,6%, в группе с Элоксатином® – 37,9% (97,5%ДИ, 0,16–0,33,  $p$  (non inferiority)=0,046). Медиана времени до прогрессирования в группе Оксалиплатин-РОНЦ® составила 6,9 мес, а в группе Элоксатин® – 7 мес ( $p=0,5$ ). Медиана длительности объективного ответа у пациентов с подтвержденным объективным ответом в группе Оксалиплатин-РОНЦ® составила 5,5 мес, а в группе Элоксатин® – 6,2 мес ( $p=0,8$ ). Не было выявлено статистически значимых различий между препаратами по частоте осложнений 3–4 степени.

#### Вывод

В исследовании показана сопоставимая эффективность и переносимость препарата Оксалиплатин-РОНЦ® в сравнении с препаратом Элоксатин® в составе схемы химиотерапии mFOLFOX6 у больных метастатическим раком толстой кишки в качестве первой линии лечения.

The objective response rate was 46,67% in the Oxaliplatin-RONC® group and 37,93% in the Eloxatin® group ( $p$  (non inferiority)=0,046); 97,5% CI, –0,16–0,33). The median progression-free survival was 6,9 months in the Oxaliplatin-RONC® group, as compared with 7 months in the Eloxatin® group ( $P=0.571$ ). The median of duration response rate was 5,5 months in the Oxaliplatin-RONC® and 6,2 months in the Eloxatin® group ( $p=0.8$ ). The incidence of adverse events grade 3 or 4 was comparable in groups.

Oxaliplatin-RONC® and Eloxatin® in the mFOLFOX6 combination showed comparable efficacy and safety in patients with mCRC.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Оксалиплатин-РОНЦ®, Элоксатин®, рак толстой кишки, mFOLFOX6

## KEY WORDS

Oxaliplatin-RONC®, Eloxatin®, colorectal cancer, mFOLFOX6

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Коломейцева Алина Андреевна** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: almed2002@mail.ru

**Копачевская Светлана Васильевна** – к.фарм.н., заместитель директора ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, директор научно-производственного филиала «Наукопрофи» ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: kopachevskaja@yandex.ru

## CONTACT INFORMATION

**Kolomeytseva Alina Andreevna** – MD, PhD, senior Researcher, Chemotherapy Department of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: almed2002@mail.ru

**Kopachevskaja Svetlana Vasil'evna** – PhD, deputy Director of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Director of Research and Production Branch of “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: kopachevskaja@yandex.ru

**Орел Надежда Федоровна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: orel.nad@yandex.ru

**Горбунова Вера Андреевна** – д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: veragorbounova@mail.ru

**Еськина Татьяна Юрьевна** – начальник отдела регистрации лекарственных средств «Наукопрофи» ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: es.tat@mail.ru

**Федянин Михаил Юрьевич** – к.м.н., врач-онколог отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: fedianinmu@mail.ru

**Манзюк Людмила Валентиновна** – д.м.н., профессор, заведующая отделением изучения новых противоопухолевых лекарств с однодневным стационаром амбулаторной химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: 3242574@gmail.com

**Снеговой Антон Владимирович** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств с однодневным стационаром амбулаторной химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: drsneg@gmail.com

**Скрябина Людмила Сергеевна** – к.м.н., заведующая отделением химиотерапии КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Алтайский край, г. Барнаул, e-mail: chimiotherapy-v@yandex.ru

**Мухаметшина Гузель Зиннуровна** – к.м.н., заведующая отделением химиотерапии № 1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань, e-mail: okml@list.ru

**Одинцова Анастасия Сергеевна** – к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: odincova.anastas@mail.ru

**Трусилова Елена Владимировна** – к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: tev\_86@mail.ru

**Orel Nadezhda Fedorovna** – MD, PhD, DSc, leading Researcher, Chemotherapy Department of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: orel.nad@yandex.ru

**Gorbunova Vera Andreevna** – MD, PhD, DSc, professor, head of Chemotherapy Department of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: veragorbounova@mail.ru

**Eskina Tatyana Yur'evna** – head of drug registration, branch “Naukoprofi” of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: es.tat@mail.ru

**Fedyanin Mikhail Yur'evich** – MD, PhD, oncologist, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: fedianinmu@mail.ru

**Manzyuk Lyudmila Valentinovna** – MD, PhD, DSc, professor, head of Department of studying of new anticancer drugs department of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: 3242574@gmail.com

**Snegovoy Anton Vladimirovich** – MD, PhD, senior researcher, Department of studying of new anticancer drugs of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: drsneg@gmail.com

**Scriabina Ludmila Sergeevna** – MD, PhD, head of Chemotherapy Department of Altai Regional Oncology Center, Altai region, Barnaul, e-mail: chimiotherapy-v@yandex.ru

**Mukhametshina Guzel Zinnurovna** – MD, PhD, head of Chemotherapy Department № 1 of “Republican Clinical Oncology Center” Ministry of Health of the Tatarstan Republic, Kazan, e-mail: okml@list.ru

**Odintsova Anastasia Sergeevna** – MD, PhD, oncologist, Chemotherapy Department of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: odincova.anastas@mail.ru

**Trusilova Elena Vladimirovna** – MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: tev\_86@mail.ru

**Мухаметгалева Фарида Хайдаровна** – врач отделения химиотерапии № 1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань, e-mail: okml@list.ru

**Сехина Ольга Викторовна** – научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: doc-sehina@mail.ru

**Вахабова Юлия Вячеславовна** – к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: alt78@mail.ru

**Доброва Наталья Валериевна** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: dobrova2008@rambler.ru

**Черноглазова Екатерина Валериевна** – к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: ev-onco@mail.ru

**Mukhametgaleeva Farida Khaydarovna** – MD, oncologist, Chemotherapy Department of “Republican Clinical Oncology Center” Ministry of Health of the Tatarstan Republic, Kazan, e-mail: okml@list.ru

**Sehina Olga Viktorovna** – researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: doc-sehina@mail.ru

**Vakhabova Yulia Vjacheslavovna** – MD, PhD, oncologist, Department of Chemotherapy and Combined Methods of Treatment Malignant Tumors of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: alt78@mail.ru

**Dobrova Natalia Valerievna** – MD, PhD, senior researcher Department of Chemotherapy and Combined Methods of Treatment Malignant Tumors of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: dobrova2008@rambler.ru

**Chernoglazova Ekaterina Valerievna** – MD, PhD, researcher, Department of Chemotherapy and Combined Methods of Treatment Malignant Tumors of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: ev-onco@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Рак толстой кишки занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности среди злокачественных опухолей в Российской Федерации и мире в целом [1, 2]. Примерно у 30% пациентов болезнь выявляется в запущенной стадии [1].

Начиная с 80-х годов, 5-фторурацил является основным препаратом для лечения больных метастатическим раком толстой кишки. Использование 5-фторурацила в комбинации с лейковорином увеличило медиану выживаемости с 6 до 12 мес по сравнению с симптоматической терапией [3]. Дальнейшие успехи в лечении метастатического рака толстой кишки во многом связаны с применением комбинаций фторпиримидинов с иринотеканом или оксалиплатином, позволивших увеличить медиану продолжительности жизни больных до 18 мес [4]. В настоящее время комбинация фторпиримидинов и оксалиплатина рекомендована в качестве одного из вариантов первой линии химиотерапии больных метастатическим раком толстой кишки [5]. Кроме того, оптимальный вариант терапии этой группы больных рассматривает необходимость включения в режимы лечения и таргетных препаратов. Так, препараты с антиангиогенным механизмом действия (бевацизумаб,

афлиберцепт) могут назначаться вне зависимости от мутационного статуса опухоли. В то же время анти-EGFR моноклональные антитела (цетуксимаб, панитумумаб) эффективны только в случае отсутствия мутаций в генах RAS [6]. В филиале «Наукопрофи» ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России осуществляется полный цикл производства готовой лекарственной формы препарата Оксалиплатин-РОНЦ® из выпущенной в Германии фармацевтической субстанции. Комплекс доклинических исследований *in vitro* и *in vivo* показал его эквивалентность по физико-химическим, токсическим, фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам оригинальному препарату Элоксатин® [7].

Основной целью данного исследования была оценка терапевтической эквивалентности препарата Оксалиплатин-РОНЦ® (производства филиала «Наукопрофи» ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России) и препарата Элоксатин® (Авентис Фарма (Дагенхэм), Великобритания) в составе схемы mFOLFOX6 в качестве 1 линии химиотерапии у больных метастатическим раком толстой кишки. В исследовании принимали участие 3 крупных онкологических учреждения России: в Москве, Барнауле и Казани. В Российском онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина участвовало 4 клинических подразделения.

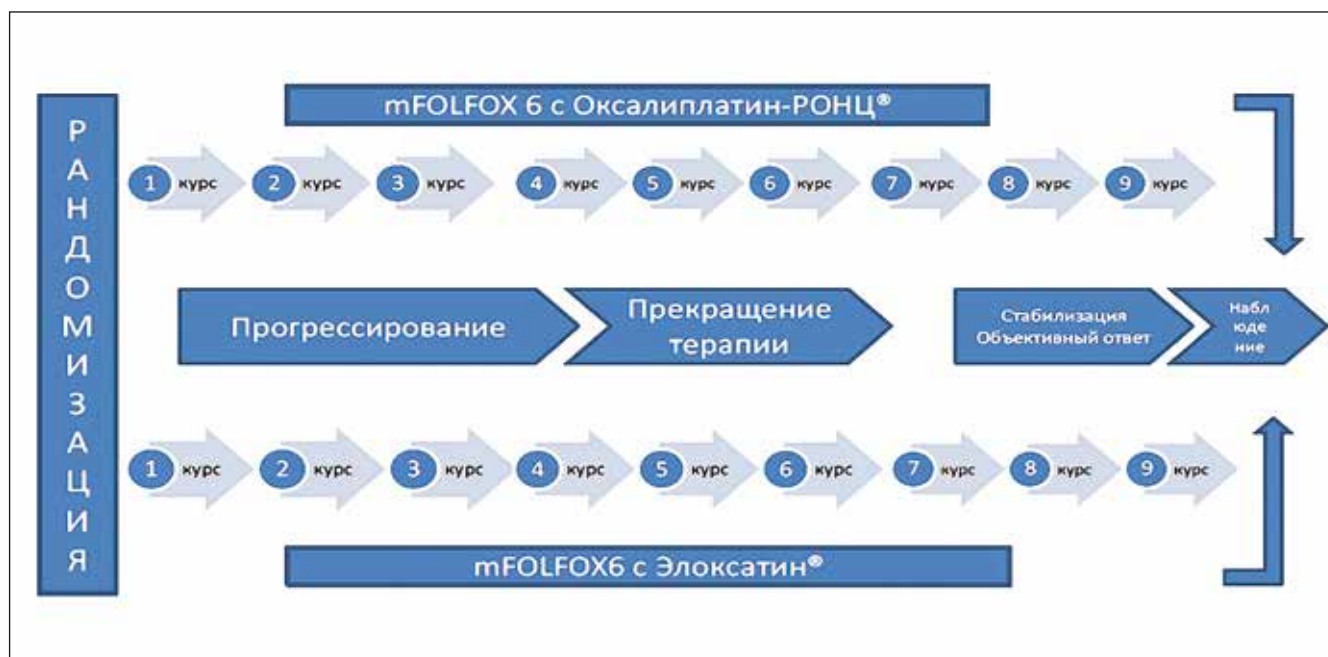


Рис. 1. Дизайн и продолжительность исследования

Таблица 1. Последовательность и длительность введения препаратов в схеме mFOLFOX6

Препарат	Доза	Длительность
Оксалиплатин-РОНЦ® или Элоксатин®	85 мг/м <sup>2</sup>	2 часа
Лейковорин	400 мг/м <sup>2</sup>	2 часа
Фторурацил	400 мг/м <sup>2</sup>	Струйно
Фторурацил	2400 мг/м <sup>2</sup>	46-часовая инфузия

## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование являлось проспективным, многоцентровым, открытым, сравнительным, рандомизированным (1:1) исследованием III фазы. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в одну из лечебных групп. Рандомизация проводилась на основании рандомизационных таблиц компьютерным методом генерации случайных чисел. В первой группе пациенты получали препарат Оксалиплатин-РОНЦ® (производства филиала «Наукопрофи» ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России) в составе схемы химиотерапии mFOLFOX6. Во второй группе лечение должно было включать препарат Элоксатин® (Авентис Фарма (Дагенхэм), Великобритания) в составе схемы химиотерапии mFOLFOX6. Последовательность и длительность введения препаратов в схеме mFOLFOX6 представлены в таблице 1.

Все препараты вводились в первый день цикла. Всего было запланировано 9 курсов лечения. Каждый курс должен был проводиться 1 раз в 2 недели.

Распространенность опухолевого процесса и эффективность терапии оценивались с помощью компьютерной томографии (КТ) грудной, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. КТ выполнялась на визите скрининга, каждые 6 недель химиотерапии, визиты наблюдения и в завершающий визит. Оценка опухолевого ответа производилась в соответствии с критериями RECIST 1.1 на основании результатов КТ. При выявлении полного или частичного ответов выполнялась КТ через 4 недели с целью подтверждения объективного ответа.

Период наблюдения составил 6 месяцев после окончания лечения. Графическая схема исследования представлена на рисунке 1.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

В качестве первичного показателя эффективности терапии была выбрана частота объективных ответов (ЧОО): частота полных ответов (ЧПО) + частота частичных ответов (ЧЧО) по критериям оценки ответа опухоли на лечение RECIST, v. 1.1. ЧОО на химиотерапию определялась как процент больных с частичным или полным эффектом от общего числа рандомизированных пациентов. Объективный ответ рассматривался при наличии подтверждения (как минимум 4 недели спустя).

Нулевая гипотеза была сформулирована следующим образом: режим с исследуемым препаратом обладает не меньшей эффективностью, чем режим с контрольным препаратом. Альтернативная гипотеза говорит о преимуществе контрольной группы. По данным литературы, частота объективных ответов на химиотерапию первой линии больных метастатическим раком толстой кишки комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов варьирует от 27 до 54%. Принимаем условие, что в контрольной группе пациентов ЧОО будет равна 40%. При показателях  $\beta = 80\%$  и  $\alpha = 0,046$  и при условии, что ЧОО в исследуемой группе будет в пределах от 20% до 60%, для соблюдения нулевой гипотезы необходимо включить в каждую группу по 30 больных.

Проверка гипотезы, что в отношении первичной переменной эффективности препарат исследования «не хуже» (non-inferior) препарата сравнения с границей «не хуже» (non-inferiority margin) – 20%, осуществлялась с помощью расчета одностороннего 97,5% доверительного интервала (ДИ). Нулевая гипотеза (H<sub>0</sub>), что препарат исследования уступает препарату сравнения по эффективности в отношении первичной переменной, может быть отклонена с заключением о сопоставимости терапевтических групп, если нижняя граница 97,5% одностороннего ДИ для разности долей объективного ответа (препарат исследования – препарат сравнения) располагается правее установленной границы  $\delta = -20\%$ . Вторичными показателями эффективности в исследовании были выбраны: ЧПО, ЧЧО, частота случаев стабилизации заболевания (ЧССЗ), частота случаев прогрессирования заболевания (ЧСПЗ), выживаемость без прогрессирования (ВБП), время до первой регистрации объективного ответа у пациентов, у которых ответ зарегистрирован, длительность объективного ответа (ДОО) в период исследования у пациентов с подтвержденным объективным ответом. Доли пациентов, у которых наилучшим ответом был ПО, ЧО, СЗ и ПЗ, представлены по терапевтическим группам вместе с соответствующими точными двусторонними 95% ДИ. В случае перекрывания ДИ для сравниваемых групп, можно было говорить об отсутствии статистически значимых различий в распределении градаций наилучшего ответа ( $p > 0,05$ ).

Гипотеза о равенстве показателя времени до первой регистрации объективного ответа у пациентов с зарегистрированным ответом в группах лечения тестировалась с помощью U-критерия Манна – Уитни.

ВБП (время от рандомизации до первой регистрации прогрессирования, мес), ДОО (мес) анализировались с помощью метода анализа выживаемости Каплана–Майера. Сравнение проводилось между терапевтическими группами с помощью лог-рангового теста.

Анализ всех показателей эффективности лечения проводился для полной популяции всех рандомизированных пациентов.

Показателями безопасности лечения являлись: частота нежелательных явлений (НЯ), частота НЯ 3–4 степени по классификации NCI CTC AE (версия 4.0), относительное число циклов химиотерапии, отложенных вследствие развития НЯ, оценка качества жизни, связанного со здоровьем, по опроснику EORTC QLQ-C30 (версия 3.0), оценка частоты и степени нейротоксичности, связанной с оксалиплатином, по опроснику FACT/GOG-Ntx (версия 4).

Частота различных случаев НЯ и относительное число циклов химиотерапии, отложенных вследствие развития нежелательных явлений, представлялись дескриптивно по группам лечения. Анализ этих показателей проводился в популяции безопасности. Популяция безопасности включала всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата исследования или препарата сравнения.

## КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ, ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ

Основные критерии включения в исследование были следующие: пациенты старше 18 лет с метастатической аденокарциномой толстой кишки, подтвержденной гистологически, и ранее не получавшие химиотерапии по поводу метастатической болезни, или пациенты с прогрессированием аденокарциномы толстой кишки более чем через 6 месяцев после окончания адъювантной химиотерапии по поводу операбельного рака толстой кишки, пациенты с функциональной активностью по ECOG – 0–1 балл, имеющие по данным КТ с толщиной среза не более 5 мм, по меньшей мере, 1 измеряемый опухолевый очаг диаметром не менее 1 см. Основными критериями не включения являлись лучевая терапия в течение 21 дня до включения в исследование, обширное хирургическое вмешательство в течение 28 дней до включения в исследование, метастазы рака толстой кишки в головной мозг, тяжелое нарушение функции сердечно-сосудистой системы, периферическая нейропатия II–IV степени по критериям NCI CTC AE v.4.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### 1. Оценка эффективности

С июня 2013 г. по апрель 2014 г. в исследование были включены 59 пациентов с метастатическим раком толстой кишки. Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 и распределены в одну из двух групп терапии: 30 пациентов получали препарат Оксалиплатин-РОНЦ®, 29 – препарат Элоксатин® в составе схемы химиотерапии mFOLFOX6 каждые 2 недели, всего 9 курсов. У одного больного после подписания информированного согласия было выявлено

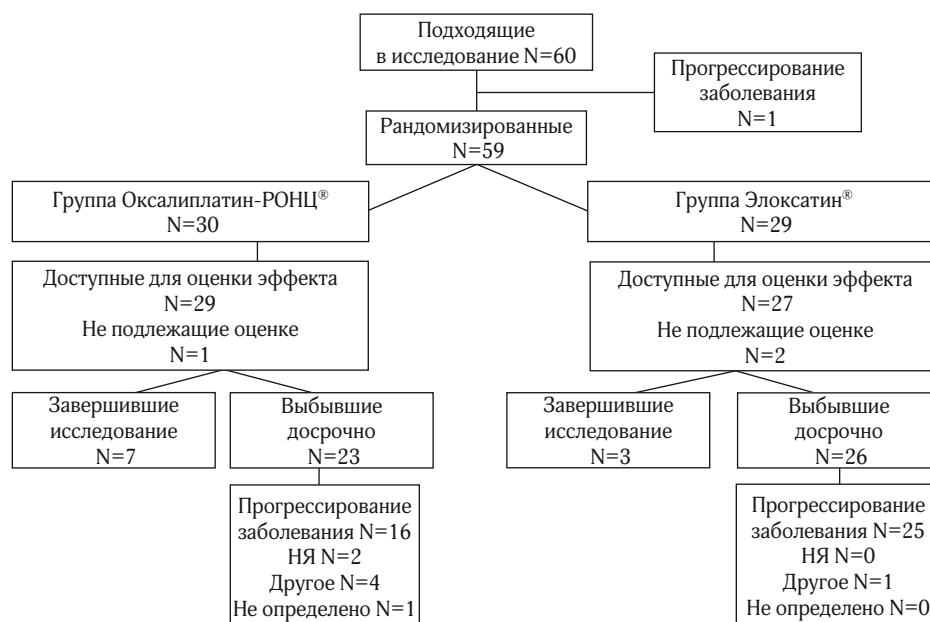


Рис. 2. Распределение пациентов в исследовании  
НЯ – нежелательные явления

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

	Оксалиплатин-РОНЦ® N(%)	Элоксатин® N(%)
Число больных	30	29
Пол		
- мужчины	14 (47)	15 (52)
- женщины	16 (53)	14 (48)
Средний возраст, лет (min-max)	57,3±9,39 (38–74)	56,2 ± 12,76 (29–79)
Морфологическая классификация опухоли n (%)		
Аденокарцинома		
- высокодифференцированная	2 (6,9)	4 (14,8)
- низкодифференцированная	4 (13,8)	2 (7,4)
- умеренно-дифференцированная	21 (72,4)	20 (74,1)
Перстневидно-клеточный рак	1 (3,4)	0
Слизистая аденокарцинома	1 (3,4)	1 (3,7)
Нет данных по дифференцировке	1	2
Хирургическое удаление первичной опухоли		
- Да	28 (93,3)	23 (79,3)
- Нет	2 (6,7)	6 (20,7)
ЕСОГ		
0	7 (23,3)	14 (46,4)
1	23 (76,7)	15 (53,6)
Исходный уровень РЭА, среднее значение (min-max)	N=28 184,4±321,9 (1,2–1483)	N=28 182,3±269,8 (1,09–979,9)

бурное прогрессирование опухолевого процесса, в связи с чем он выбыл из исследования на этапе скрининга.

Распределение пациентов в исследовании представлено на рисунке 2.

Характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Подтвержденный объективный ответ на терапию в группе пациентов, получавших Оксалиплатин-РОНЦ®, составил

46,6%, в группе с Элоксатином® – 37,9% ( $p=0,046$  для наименьшей эффективности (non inferiority) и  $p=0,7$  – для различий (superiority)). В соответствии со статистической гипотезой объективный эффект в группе больных, получивших Оксалиплатин-РОНЦ®, вошел в заданные нами рамки 97,5%ДИ, указанные в материалах и методах, и составил – 0,16–0,33. Частота подтвержденных объектив-

ных ответов на проводимое лечение по лечебным группам представлена в таблице 3.

Частота объективных ответов в терапевтических группах оказалась сопоставимой.

Результат сравнения показал, что Оксалиплатин-РОНЦ® обладает не меньшей эффективностью, чем Элоксатин®. Результаты анализа показателей эффективности проводимого лечения представлены в таблице 4.

ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, СЗ – стабилизация заболевания, ПЗ – прогрессирование заболевания, ДИ – доверительный интервал

Статистически значимых различий между лечебными группами по частоте полных, частичных ответов и стабилизации заболевания продемонстрировано не было.

Также не было выявлено статистически значимой разницы по показателю ВБП в лечебных группах. Медиана ВБП в группе Оксалиплатин-РОНЦ® составила 6,9 мес, а в группе Элоксатин® – 7 мес (p=0,5). Кривые выживаемости представлены на рисунке 3.

Среднее значение времени до первой регистрации объективного ответа в группе Оксалиплатин-РОНЦ® составило 2,3, а в группе Элоксатин® – 2,1 месяца.

Таблица 3. Частота подтвержденных объективных ответов на проводимое лечение по группам

Группа лечения	Число пациентов	Число пациентов с объективным ответом	ЧОО	Ст. ошибка	95% ДИ	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Оксалиплатин-РОНЦ	30	14	0,4667	0,091	0,2882	0,6452
Элоксатин	29	11	0,3793	0,090	0,2027	0,5559

Таблица 4. Распределение наилучшего ответа на проводимое по терапевтическим группам (RECIST в. 1.1)

Наилучший ответ	Группа лечения					
	Оксалиплатин-РОНЦ®			Элоксатин®		
	N	%	95% ДИ	N	%	95% ДИ
ПО	1	3,3	[0,08; 17,22]	1	3,4	[0,09; 17,76]
ЧО	13	43,3	[25,46; 62,57]	10	34,5	[17,94; 54,33]
СЗ	14	46,7	[28,34; 65,67]	16	55,2	[35,69; 73,55]
ПЗ	1	3,3	[0,08; 17,22]	0	0	[0,00; 11,94]
Не подлежит оценке	1	3,3	[0,08; 17,22]	2	6,9	[0,85; 22,77]
Итого	30	100		29	100	

ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, СЗ – стабилизация заболевания, ПЗ – прогрессирование заболевания, ДИ – доверительный интервал

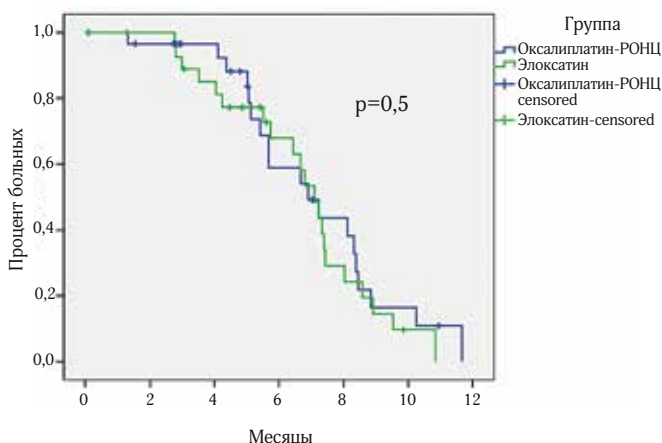


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования

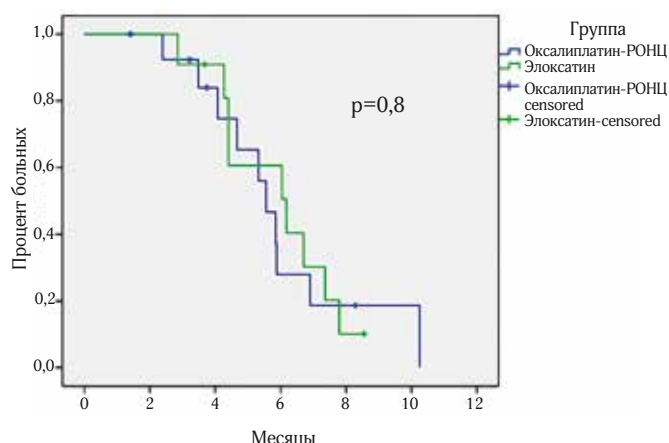


Рис. 4. Длительность объективного ответа у пациентов с подтвержденным объективным ответом



Таблица 5. Оценка безопасности проводимого лечения по группам

Популяция оценки безопасности	Оксалиплатин-РОНЦ N=30	Элоксатин N=29
Общее число циклов	244	234
Среднее число циклов (диапазон)	8,1 (1–9)	8 (1–9)
Пациенты с отсрочкой лечения, %	63,3	68,9
Пациенты с $\geq 1$ редукцией дозы, %	16,6	17,2

Таблица 6. Распределение нежелательных явлений по классам, тяжести и лечебным группам (СТС АЕ v.4)

Название НЯ	Степень	Оксалиплатин-РОНЦ® N=30 (100%)		Элоксатин® N=29 (100%)		Критерий P
		n	%	n	%	
Анемия	I/II	7	23,3	5	17,2	0,4
	III/IV	0	0	0	0	
Нейтропения	I/II	5	16,7	7	24,1	0,5
	III/IV	6	20,0	8	27,6	0,7
Тромбоцитопения	I/II	7	23,3	10	34,4	0,5
	III/IV	1	3,3	2	6,9	0,6
Рост аминотрансфераз (АСТ, АЛТ)	I/II	9	30	7	24,1	0,8
	III/IV	0	0	0	0	
Диарея	I/II	3	10	4	13,8	0,7
	III/IV	1	3,3	2	6,9	0,6
Стоматит	I/II	2	6,7	0	0	0,5
	III/IV	1	3,3	0	0	1,0
Тошнота/рвота	I/II	15	50	9	31	0,2
	III/IV	0	0	0	0	
Нейротоксичность	I/II	23	76,7	23	79,3	0,9
	III/IV	0	0	0	0	
Лихорадка	I/II	2	6,7	4	13,8	0,4
	III/IV	0	0	0	0	
Аллергические реакции	I/II	3	10	0	0	0,2
	III/IV	0	0	0	0	

Медиана ДОО в период исследования у пациентов с подтвержденным объективным ответом в группе Оксалиплатин-РОНЦ® составила 5,5 мес, а в группе Элоксатин® – 6,2 мес ( $p=0,8$ ). Кривые ДОО представлены на рисунке 4.

## 2. Оценка безопасности

В общей сложности в рамках исследования 59 пациентов получили, по крайней мере, одну дозу исследуемой терапии. Оценка безопасности проводимого лечения по группам представлена в таблице 5.

В период исследования зарегистрировано 712 нежелательных явлений (НЯ), включая 347 случаев НЯ у 30 рандомизированных пациентов в группе Оксалиплатин-РОНЦ® и 365 случаев НЯ у 29 рандомизированных пациентов в группе Элоксатин®. Распределение основных НЯ (по СТС АЕ v.4) по классу, степени тяжести и лечебным группам представлено в таблице 6.

В целом абсолютное большинство НЯ было 1–2 степени и сопоставимо в обеих группах. Также не было выявлено статистически значимых различий в группах по частоте осложнений 3–4 степени. В период исследования летальные исходы и серьезные нежелательные явления не были зарегистрированы.

При сравнении результатов оценки наличия у пациентов периферической нейропатии или иных проявлений нейротоксичности, по данным опросника качества жизни FACT/GOG-Ntx, достоверных различий между группами в различные периоды исследования не наблюдалось, за исключением доли пациентов с отсутствием симптомов по подшкале «Дополнительные показатели шкалы» на Визите 2: 7 пациентов (30,4%) в группе Оксалиплатин-РОНЦ и 0 пациентов (0%) в группе Элоксатин ( $p=0,01$ ).

При сравнении результатов оценки качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL), достоверных различий динамики

показателей (по сравнению с исходными значениями) между группами в различные периоды исследования не наблюдалось, за исключением результатов оценки по шкале финансовых трудностей на Визите 2:  $13,19 \pm 23,73$  в группе Оксалиплатин-РОНЦ и  $9,52 \pm 15,63$  в группе Элоксатин ( $p=0,005$ ); на Визите 6:  $14,58 \pm 24,25$  в группе Оксалиплатин-РОНЦ и  $4,76 \pm 25,68$  в группе Элоксатин ( $p=0,043$ ); на Визите 8:  $20,74 \pm 27,17$  в группе Оксалиплатин-РОНЦ и  $10,00 \pm 22,50$  в группе Элоксатин ( $p=0,007$ ); на Визите 10:  $12,04 \pm 16,04$  в группе Оксалиплатин-РОНЦ и  $11,11 \pm 17,21$  в группе Элоксатин ( $p=0,001$ ) – преимущество в группе Элоксатин; результатов оценки по шкале когнитивных функций на Визите 5:  $3,97 \pm 12,81$  в группе Оксалиплатин-РОНЦ и  $7,14 \pm 10,77$  в группе Элоксатин ( $p=0,012$ ); на Визите 7:  $2,08 \pm 13,44$  в группе Оксалиплатин-РОНЦ и  $8,33 \pm 18,12$  в группе Элоксатин ( $p=0,039$ ) – преимущество в группе Оксалиплатин-РОНЦ; результатов оценки по шкале диареи на Визите 9:  $8,77 \pm 26,86$  в группе Оксалиплатин-РОНЦ и  $18,18 \pm 37,61$  в группе Элоксатин ( $p=0,030$ ); на Визите 11:  $3,70 \pm 11,11$  в группе Оксалиплатин-РОНЦ и  $33,33 \pm 38,49$  в группе Элоксатин ( $p=0,044$ ) – преимущество в группе Элоксатин.

Таким образом, риск развития осложнений для пациентов при лечении исследуемым препаратом Оксалиплатин-РОНЦ® являлся небольшим, чем при лечении хорошо изученным и зарегистрированным препаратом сравнения Элоксатин®.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной целью исследования являлось доказательство не меньшей эффективности исследуемого препарата Оксалиплатин-РОНЦ® в сравнении с препаратом Элоксатин® в составе схемы mFOLFOX6 по показателю частоты объективных ответов опухолевых очагов на проводимое лечение у больных метастатическим раком толстой кишки. Дополнительные цели заключались в доказательстве эквивалентности обоих препаратов по ряду показателей, используемых для оценки эффективности лечения опухолевых заболеваний.

В результате проведенного исследования была показана сопоставимая эффективность препаратов по показателю частоты объективных ответов, а также по дополнительным изучаемым в исследовании показателям оценки эффективности терапии.

При изучении безопасности лечения было показано, что переносимость препарата Оксалиплатин-РОНЦ® в сравнении с препаратом Элоксатин® в составе схемы химиотерапии mFOLFOX6 у больных метастатическим раком толстой кишки также оказалась сопоставимой.

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г./Под ред. М. И. Давыдова и Е. М. Аксель, 2014 г., Издательская группа РОНЦ, Москва.  
Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Under the editorship of M. I. Davydov and E. M. Axel, 2014, Russian cancer research center, Moscow.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C. et al. GLOBOCAN2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11: <http://globocan.iarc.fr>, 2013.
3. Scheithauer W., Rosen H., Kornek G. V., Sebesta C., Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ*; 1993, 306:752–5.
4. Colucci G., Gebbia V., Paoletti G., Giuliani F., Caruso M., Gebbia N. et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol.*; 2005, 23(22):4866–75.
5. Goldberg R. M., Sargent D. J., Morton R. F., Fuchs C. S., Ramanathan R. K., Williamson S. K. et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.*; 2004, 22:23–30.
6. Venook A. P., Niedzwiecki D., Lenz H.-J., Innocenti F., Mahoney M. R., O'Neil B. H. et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of FOLFIRI or mFOLFOX6 with bevacizumab or cetuximab for patients w/ KRAS wild-type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *J Clin Oncol.*; 2014, 32: Suppl: 5s. abstr.
7. Протокол клинического исследования № ОКС-ПКР-01–01, 2012, стр. 11.  
Clinical protocol № OKS-RKR-01–01, 2012, p. 11.