

73 Projekt Avastin – tříleté zkušenosti s léčbou Avastinem v České republice.Vyzula R.¹, Pavlík T.², Brabec P.², Klimeš D.², Dušek L.² a vedoucí komplexních onkologických center ČR1) *Klinika komplexní onkologické péče LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno*2) *Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno***Souhrn**

Projekt Avastin vznikl v roce 2005 pod záštitou České onkologické společnosti jako klinický registr pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem léčených Avastinem. Ke konci roku se podařilo s podporou všech zapojených center nasbírat data o 595 pacientech, z toho 531 uzavřených a plně validních. Použití Avastinu v léčbě pokročilého karcinomu kolorekta roste, v roce 2007 přibylo do registru téměř o 80% více validních záznamů než v roce 2006. Medián přežití bez známek progresu celého souboru pacientů dosahuje 44,7 týdne. Od roku 2008 budou nově v rámci projektu Avastin zaznamenávány také údaje o pacientech s karcinomem plic a prsu. Projekt má strategický význam jako základna pro hodnocení bezpečnosti, výsledků a nákladové efektivity této terapie, v současné době není v ČR k dispozici alternativní zdroj takto rozsáhlých a kvalitních dat.

Úvod

Protinádorová léčba prodělala v posledních deseti letech bouřlivý rozvoj příchodem biologické terapie, která u mnoha diagnóz výrazným způsobem změnila léčebná schémata, zejména v léčbě pokročilých stadií. Touto změnou prošla i léčba pokročilého kolorektálního karcinomu, kde biologická léčba Avastinem nyní přispívá k prodloužení života těžce nemocných pacientů. Avastin cíleně blokuje lidský vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který způsobuje prorůstání krevních cév do nádoru a zajišťuje tak pro nádorové buňky lepší přísun živin a kyslíku. Avastin svojí vazbou na VEGF tlumí jeho účinek a tím brání růstu nádoru [1].

Projekt Avastin

Projekt Avastin vznikl v roce 2005 pod záštitou České onkologické společnosti jako klinický registr pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem léčených Avastinem. Cíle projektu Avastin jako lékového registru jsou následující:

- Sledování celkového počtu pacientů léčených Avastinem v České republice
- Hodnocení bezpečnosti léčby Avastinem
- Hodnocení efektivity léčby Avastinem
- Analýza přežití pacientů ve vztahu ke sledovaným klinickým faktorům
- Analýza souboru pacientů léčených Avastinem ve vztahu k referenčním populačním datům ČR

Dalším významným cílem projektu Avastin, jako jednoho z projektů hodnocení a monitoringu výsledků a kvality péče v rámci Národního onkologického programu, je podpora zlepšení kvality života pacientů s kolorektálním karcinomem a racionalizace nákladů na jejich léčbu. Vzhledem k nákladnosti biologické léčby je význam projektu také v zajištění podkladů pro odhady ekonomického charakteru – pro plánování nákladů protinádorové terapie kolorektálního karcinomu. Od roku 2008 je použití Avastinu v protinádorové terapii rozšířeno i na karcinom prsu a plic, což umožní rozšířit primární cíle projektu a jeho využití pro ekonomické odhady na další dvě diagnózy.

Technologie a infromatické zázemí klinického registru Avastin

Sběr dat, jejich uchování i statistické zpracování zajišťuje v rámci projektu Avastin Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity. Data jsou uložena v databázovém systému, který je modifikovanou verzí systému TrialDB vyvíjeného ve spolupráci s Center for Medical Informatics, Yale University School of Medicine [2]. Parametrická struktura registru představuje flexibilní otevřený systém, který umožňuje jednoduchým způsobem sadu sledovaných parametrů kdykoliv rozšířit. Sběr dat je realizován pomocí webových formulářů dostupných pomocí Internetu a webového prohlížeče. Bezpečnost jednotlivých záznamů v registru je zajištěna anonymizovaným sběrem dat. Každému pacientovi je přiřazeno identifikační číslo (ID), které neumožňuje zpětnou rekonstrukci jména ani rodného čísla. Jednoznačná identifikace pacienta je známa pouze ošetřujícímu lékaři nebo autorizovanému lékařskému pracovníkovi.

Charakteristika souboru pacientů

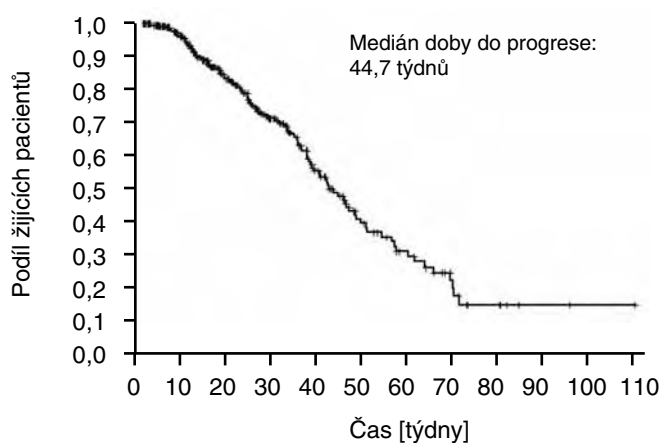
Díky spolupráci všech zapojených center se podařilo na konci roku 2007 nasbírat data o 595 pacientech, z nichž 531 lze považovat za plně validní a použitelné pro další analýzy. Použití Avastinu v léčbě pokročilého karcinomu kolorekta roste, což dokládá fakt, že v roce 2007 přibylo do registru 298 validních záznamů, což je téměř o 80% více než v roce 2006. Celkem 63,3% pacientů v registru jsou muži, 36,7% jsou ženy, což rovněž odpovídá zastoupení pohlaví u kolorektálního karcinomu ve stadiu IV dle dat Národního onkologického registru z roku 2005: 61,0% mužů a 39,0% žen [3]. Medián věku pacientů v registru je 58 let s rozsahem 20 – 77 let a podílem pacientů mladších 65ti let 89,2%.

BIOLOGICKÁ LÉČBA NÁDORŮ**Léčba Avastinem**

K 31. 12. 2007 byla u 49,5% pacientů z celkového počtu 531 pacientů léčba již ukončena, zatímco u 50,5% z nich léčba stále probíhá. Celková délka léčby Avastinem u pacientů s ukončenou léčbou dosahuje v mediánu 18,2 týdne s rozsahem 2,0 – 92,7 týdne. Avastin je v léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu podáván zejména v 1. linii léčby (81,5%), nicméně v registru jsou zaznamenána podání i v dalších liniích léčby: 8,5% v 2. linii, 3,4% ve 3. linii a 2,1% v dalších liniích léčby. U 4,5% případů není záznam o linii uveden. Co se týče režimu podávání léku, pak standardní dvoutýdenní režim mírně převažuje režim třítydenní (54,7% versus 43,6%). Informace o kombinované léčbě je uvedena u více než 94% všech léčebných epizod s tím, že nejčastější chemoterapií používanou v kombinaci s Avastinem je XELOX (v kombinaci u 27,2% epizod) a FOLFOX-4 (v kombinaci u 27,2% epizod).

Léčebné výsledky

Léčba Avastinem stejně jako jiné protinádorové terapie sebou nese riziko nežádoucích účinků [4]. V registru Avastin byly nežádoucí účinky zaznamenány u 15,4% pacientů, z nichž pravděpodobnou souvislost s léčbou Avastinem měly pouze tyto: proteinurie (4,7% pacientů), hypertenze (4,5% pacientů), krvácení (1,9% pacientů) a tromboembolie (1,9% pacientů). Léčebné výsledky Avastinu lze nejlépe doložit přežitím bez známek progresu, které je zobrazeno na obrázku 1. Medián přežití bez známek progresu celého souboru pacientů dosáhl 44,7 týdne (hodnota odrážející stav databáze k 30.9.2007, byla již publikována na podzimním Fóru onkologů, viz též prezentace na www.linkos.cz).



Obrázek 1.
Přežití bez známek progresu u pacientů léčených Avastinem.

Závěr

Projekt Avastin je lékový registr pacientů léčených Avastinem s cílem sledovat bezpečnost a výsledky léčby tímto preparátem. Od svého vzniku v roce 2005 tuto roli plní velmi dobře, ke konci roku 2007 obsahoval registr validní data o více než 500 pacientech s kolorektálním karcinomem. Léčebný význam Avastinu nejlépe dokumentuje medián přežití bez známek progresu, který dosahuje 44,7 týdne k datu 30. 9. 2007 a je o 3,5 týdne delší než v odpovídajícím období roku 2006.

Závěrem by autoři chtěli poděkovat všem centrům zadávajícím do registru Avastin, protože bez jejich přispění a práce nad rámec běžných povinností by klinický registr Avastin nebyl tím, čím je dnes. Autoři respektují vlastnictví vložených dat z jednotlivých center a právo center na jejich využití – pro tento účel je nabídnuta analytická podpora jakémukoli lokálnímu projektu nebo prezentaci. Sdružená data registru jsou k dispozici pro vědecké publikace všem představitelům center. Centra zapojená do projektu Avastin jsou tato:

- | | |
|---|---|
| 1. Masarykův onkologický ústav Brno | 11. Nemocnice České Budějovice |
| 2. Všeobecná fakultní nemocnice v Praze | 12. FN Brno |
| 3. FN Královské Vinohrady Praha | 13. FN U Svaté Anny v Brně |
| 4. FN v Motole | 14. Krajská nemocnice Liberec |
| 5. FN Na Bulovce | 15. Nemocnice s poliklinikou v Novém Jičíně |
| 6. Fakultní Thomayerova nemocnice | 16. Nemocnice Chomutov |
| 7. FN Olomouc | 17. Pardubická krajská nemocnice |
| 8. FN Hradec Králové | 18. Krajská nemocnice T. Bati Zlín |
| 9. FN Plzeň | 19. Nemocnice Jihlava |
| 10. FN Ostrava | 20. Masarykova nemocnice Ústí nad Labem |

BIOLOGICKÁ LÉČBA NÁDORŮ

Literatura

1. Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res.* 2005;65:671-680.
2. Nadkarni PM, Brandt C, Frawley S, Sayward FG, Einbinder R, Zelterman D, Schacter L, Miller PL. 1998. Managing attribute—value clinical trials data using the ACT/DB client-server database system. *J Am Med Inform Assoc* 5(2):139-151.
3. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. Český národní webový portál epidemiologie nádorů [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2008-2-02]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
4. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593-9.

Poděkování

Projekt Herceptin podpořila výzkumným grantem společnost ROCHE s.r.o.